



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N°08

Mucoviscidose chez l'enfant : expérience du service de pédiatrie A CHU Mohammed VI de Marrakech

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/01/2024

PAR :

Mr. Zakaria LAGTARNA

Né le 22 Novembre 1998 à Skoura-Ouarzazate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Mucoviscidose, enfant, gène CFTR, test de la sueur, biologie moléculaire

JURY :

Mr. M. BOUSKRAOUI **PRESIDENT**

Professeur de Pédiatrie

Mme. K. EL FAKIR **RAPPORTEUR**

Professeur agrégée de Pédiatrie

Mr. N. RADA

Professeur de Pédiatrie .

Mme. G. DRAIS **JUGES**

Professeur de Pédiatrie

Mme. A. BOURRAHOuat

Professeur de Pédiatrie

}

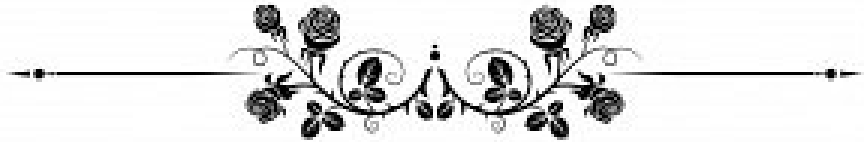


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

سورة الاحقاف





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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyenne à la Recherche et la Coopération

: Pr. Hanane RAISS

Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Ghizlane DRAISS

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	Pédiatrie	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique
KHATOURI Ali	Cardiologie	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire
NIAMANE Radouane	Rhumatologie	CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale
KRATI Khadija	Gastro-entérologie	AIT-SAB Imane	Pédiatrie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique
KISSANI Najib	Neurologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
SARF Ismail	Urologie	DAHAMI Zakaria	Urologie
MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie	EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	ELFIKRI Abdelghani	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	MAOULAININE Fadl mrahbi rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MOUTAJ Redouane	Parasitologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique
ZOUHAIR Said	Microbiologie	AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	EL ADIB Ahmed Rhas-	Anesthésie-réanimation

		sane	
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation	CHERIF IDRISSE EL GA-NOUNI Najat	Radiologie
FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique	BOURROUS Monir	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	ADMOU Brahim	Immunologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie
SORAA Nabila	Microbiologie-virologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
JALAL Hicham	Radiologie	AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie
OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie	ZYANI Mohammad	Médecine interne
ZAHLANE Mouna	Médecine interne	GHOUDALE Omar	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	QACIF Hassan	Médecine interne
NARJIS Youssef	Chirurgie générale	BEN DRISS Laila	Cardiologie
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	MOUFID Kamal	Urologie
HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie réanimation
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	EL BARNI Rachid	Chirurgie générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie
LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie	ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	BASRAOUI Dounia	Radiologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	RAIS Hanane	Anatomie Pathologique
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	BELKHOU Ahlam	Rhumatologie
MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	DRAISS Ghizlane	Pédiatrie
LAKMICH Mohamed Amine	Urologie	EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	RADA Nouredine	Pédiatrie
HOCAR Ouafa	Dermatologie	BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique	ANIBA Khalid	Neurochirurgie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
BENHIMA Mohamed	Traumatologie-orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie

Amine			
HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	ADALI Imane	Psychiatrie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
ATMANE El Mehdi	Radiologie	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embyologie cyto-génétique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie
OUBAHA Sofia	Physiologie	ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	ZIDANE Moulay Abdel-fettah	Chirurgie thoracique
MLIHA TOUATI Moham-med	Oto-rhino-laryngologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
KADDOURI Said	Médecine interne	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie	FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cyto-génétique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	CHRAA Mohamed	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cytogénétique	ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
NADER Youssef	Traumatologie-orthopédie	BAALLAL Hassan	Neurochirurgie
SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation	BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	AKKA Rachid	Gastro-entérologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	BABA Hicham	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOURD Omar	Néphrologie

ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation	EL FILALI Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	EL- AKHIRI Mo-hammed	Oto-rhino-laryngologie
ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAJJI Fouad	Urologie
SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	JALLAL Hamid	Cardiologie
HAMMOUNE Nabil	Radiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie	BELLASRI Salah	Radiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie	AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
RHARRASSI Issam	Anatomie-patologique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique	NASSIH Houda	Pédiatrie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	BENANTAR Lamia	Neurochirurgie
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique	EL FADLI Mohamed	Oncologie médicale
GEBRATI Lhoucine	Chimie	AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique	CHETTATI Mariam	Néphrologie
LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale	BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
SAYAGH Sanae	Hématologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SBAI Asma	Informatique
BELARBI Marouane	Néphrologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	CHEGGOUR Mouna	Biochimie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
WARDA Karima	Microbiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie

EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	AZIZI Mounia	Néphrologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie
ROUKHSI Redouane	Radiologie	BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
HAMRI Asma	Chirurgie Générale	ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie
ELATIQQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	AHBALA Tariq	Chirurgie générale
BENZALIM Meriam	Radiologie	LALAOUI Abdessa- mad	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation
LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie	RACHIDI Hind	Anatomie pathologique
HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	EL HAMD AOUI Omar	Toxicologie
SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale	BOUMEDIANE El Meh- di	Traumato-orthopédie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	RAFI Sana	Endocrinologie et maladies mé- taboliques
SLIOUI Badr	Radiologie	JEBRANE Ilham	Pharmacologie
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LGHABI Majida	Médecine du Travail
YAHYA OUI Hicham	Hématologie	AIT LHAJ El Hous- saine	Ophthalmologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	RAMRAOUI Moham- med-Es-said	Chirurgie générale
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

je dédie cette thèse ... 



Tout d'abord Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك ووزنة
عرشك ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك
الشكر عند الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

A ma très chère grand-mère maternelle MMA IZZA,

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie MMA pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours. Que Dieu te garde et te procure santé et bonheur éternel.

A la mémoire de mon grand-père maternel BBA ELHANAFI,

Cela fait un bon moment que tu n'es plus parmi nous. BBA, tes paroles, et ta personnalité aussi forte et généreuse ne quitteront jamais ma mémoire. Tu es un homme unique, qui a marqué ma vie et celle de toute personne qui t'a rencontré un jour. Je sais que tu es fier de moi comme tu l'as toujours été. Je te souhaite d'être bien accueillie dans le royaume de Dieu. Dort en paix, BBA.

A la mémoire de mes grands-parents paternels,

Je ne vous ai jamais vu, je suis né alors que vous n'étiez plus avec nous. Je vous connais seulement par les histoires que nous raconte mon père. J'espère d'être la personne dont vous êtes fière, et que dieu vous ait en sa sainte miséricorde, Amen.

***A mes très chers parents, meilleurs parents du monde : Mr Allal LAGTARNA et
Mme Kabira AHBABO,***

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 mon frère et à moi. Merci dem'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 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 as toujours été à l'écoute et su me conseiller, tu as toujours été pour moi la source desagesse. 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.

Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Sans vous je ne saurais arriver où je suis. J'espère rester toujours digne de votre estime.

A mon grand et unique frère Docteur Hamza,

Plus qu'un frère, tu es mon idole, mon deuxième père dans le domaine médical et mon ami. Sans toi, je n'aurais probablement pas eu la chance de vivre ce jour-là. Ton aimable soutien, que ce soit concernant mes études ou le soutien moral tout au long de ma carrière, ainsi que tes conseils qui m'ont poussé à donner le meilleur de moi-même pour suivre ton chemin, sont inestimables. Je serai toujours reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi et pour ce que tu continues à faire. Que Dieu te garde, te procure la santé et une longue vie. Je te souhaite beaucoup de succès dans le reste de ta carrière et du bonheur dans les années à venir.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins et mes cousines

J'ai le plaisir de vous dédier ce modeste travail. Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mes chers amis Mohammed LAACHIR et Youssef KOURIMA

Laachir comme ton nom l'indique, tu es mon 3chir mon frère et mon pote fidèle, Tu as su me comprendre et me soutenir dans nos moments les plus difficiles durant toutes ces années d'études. En témoignage de l'amitié qui nous unie, des souvenirs, des conversations amusantes et de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail. Puisse Dieu te préserver, te procurer le bonheur et la réussite, et t'aider à réaliser tes rêves.

À mon cher ami Youssef Kourima, merci pour tous les moments agréables que nous avons passés ensemble, pour tous nos éclats de rire. Je tiens à te dédier ce travail en témoignage de tout le respect que j'ai pour toi. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite, tant sur le plan professionnel que familial.

A mon cher ami d'enfance Ahmed AMGHOUZ

J'ai passé avec toi les meilleurs moments de ma vie. La plupart de mes souvenirs d'enfance sont liés à toi, et malgré que la distance nous sépare, notre amitié grandit jour après jour. T'es l'un de mes meilleurs amis et je te souhaite une vie pleine de succès et de bonheur mon frère.

A mes très chers amis :

Hajar LAMAACHI, Imane KHAY, Hatim KEDDABI, Med Anas KHADIRI, Youssef LASSAA, Zakaria ESSABIRI, Sihame LACHQER, Touria LAADIMI, Fatima Ezzahra MANSAR, Hanane AMGHOUZ, Wafae LAHMAMSSI, Meryem LAHMAMSSI, Nour El Houda

...

À tous les moments que nous avons passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables que nous avons partagés.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer ...



REMERCIEMENTS



A notre Maître et Président de thèse :

Professeur BOUSKRAOUI Mohamed

Chef de service de Pédiatrie A - CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous avez marqué, cher maître, notre cursus médical par vos compétences professionnelles et votre sagesse. L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous, l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez croire, cher maître, en l'expression de notre grand respect.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Professeur EL FAKIRI Karima

Professeur agrégé de Pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Je vous remercie Professeur de m'avoir fait l'honneur de m'accorder ce travail et le plaisir de travailler sous votre égide tutelle. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et celles d'enseignant qui ont toujours suscité notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime.

A notre maître et juge de thèse

Professeur RADA Noureddine

Professeur de pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Nous vous prions d'accepter, cher maître, l'expression de nos remerciements les plus distingués et notre respect les plus profonds.

A notre maître et juge de thèse

Professeur DRAIS Ghizlane

Professeur de pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury de cette thèse. Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration. Permettez-nous cher Maître de vous faire grande estime et notre haute considération.

A notre maître et juge de thèse

Professeur BOURRAHOUI Aicha

Professeur de pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.



*LISTE DES FIGURES ET
TABLEAUX*



Liste des figures :

FIGURE 1: GUIDO FANCONI.....	5
FIGURE 2 : DOROTHY HANSINE ANDERSON.....	6
FIGURE 3 : MODE DE TRANSMISSION DE LA MUCOVISCIDOSE	9
FIGURE 4 : STRUCTURE DE LA PROTEINE CFTR.....	11
FIGURE 5 : MECANISME D'OUVERTURE DU CANAL CFTR.....	13
FIGURE 6 : PRINCIPALES FONCTIONS REGULATRICES DE LA PROTEINE CFTR.	15
FIGURE 7 : REPRESENTATION DES DIFFERENTES CLASSES DE VARIANTS DU GENE CFTR ET DE LEUR IMPACT SUR L'EXPRESSION ET/OU LA LOCALISATION DE LA PROTEINE [31].....	19
FIGURE 8 : PREVALENCE APPROXIMATIVE DE LA MUCOVISCIDOSE DANS CERTAINS PAYS (O'SULLIVAN & D FREEDMAN, 2009).	20
FIGURE 9 : LES DIFFERENTS ORGANES CLASSIQUEMENT TOUCHES PAR LA MUCOVISCIDOSE.	25
FIGURE 10 : ILLUSTRATION DE L'ALTERATION DE LA CELLULE RESPIRATOIRE CF.....	28
FIGURE 11 : MECANISMES SUPPOSES RESPONSABLES DE L'ATTEINTE PULMONAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE.....	31
FIGURE 12 : PHYSIOPATHOLOGIE PULMONAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE [33].	31
FIGURE 13 : PROCEDURE DE TEST DE LA SUEUR PAR WESCOR MACRODUCT, STIMULATION ET COLLECTE DE LA SUEUR (IMAGE A DROITE) ET L'ANALYSE DE LA SUEUR (IMAGE A GAUCHE). 40	
FIGURE 14 : LA TRANSPIRATION EST PROVOQUEE PAR IONTOPHORESE A LA PILOCARPINE PENDANT 10 MINUTES. LA SUEUR EST RECUEILLIE SUR DE LA GAZE OU – COMME LE MONTRE CETTE FIGURE – A L'AIDE D'UNE BOBINE MACRODUCT®, QUI PERMET DE VISUALISER FACILEMENT LA PROGRESSION DU RECUEIL DE LA SUEUR PAR LE COLORANT BLEU.....	40
FIGURE 15 : TRACE DE LA DIFFERENCE DE POTENTIEL NASAL (DPN) CHEZ UN SUJET ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE (A GAUCHE) ET CHEZ UN TEMOIN SAIN (A DROITE).	43
FIGURE 16 : LE PRELEVEMENT DE LIQUIDE AMNIOTIQUE (AMNIOCENTESE).....	48
FIGURE 17 : DEPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE : ARBRE DECISIONNEL [46].....	50
FIGURE 18 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE MONTRANT UNE ATTEINTE PARENCHYMATEUSE	59
FIGURE 19 : ECHOGRAPHIE ABDOMINALE.	60
FIGURE 20 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE VUE DE FACE.....	65
FIGURE 21 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE VUE DE PROFIL	65
FIGURE 22 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE VU DE FACE MONTRANT UNE DISTENSION THORACIQUE	70
FIGURE 23 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE.....	73
FIGURE 24 : SCANNER THORACIQUE COUPE TRANSVERSALE	74
FIGURE 25 : SCANNER THORACIQUE COUPE TRANSVERSALE ET FRONTALE.....	75
FIGURE 26 : IMAGES D'ECHO CARDIOGRAPHIE.....	76
FIGURE 27 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE VUE DE FACE MONTRANT UNE ATTEINTE PARENCHYMATEUSE	78
FIGURE 28 : ECHOCOEUR DE LA PATIENTE F.Z.....	79
FIGURE 29 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE.....	85
FIGURE 30 : COUPES SCANOGRAPHIQUES DU THORAX FENETRE PARENCHYMATEUSE MONTRANT LA DDB DIFFUS BILATERALES	90
FIGURE 31 : ECHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER COULEUR	90

FIGURE 32 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE VUE DE FACE.....	95
FIGURE 33 : IMAGES TDM THORACIQUE	99
FIGURE 34 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE.....	101
FIGURE 35 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.....	101
FIGURE 36 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ORIGINE	102
FIGURE 37 : PRESENCE DE LA CONSANGUINITE CHEZ LES PARENTS DES PATIENTS	102
FIGURE 38 : FREQUENCE DES ATCD PERSONNELS.....	103
FIGURE 39 : FREQUENCE DES SIGNES FONCTIONNELS.....	104
FIGURE 40 : FREQUENCE DES SIGNES GENERAUX	104
FIGURE 41 : FREQUENCE DES GERMES DANS LES SECRETIONS BRONCHIQUES DES PATIENTS.....	106
FIGURE 42 : FREQUENCE DES SIGNES SCANOGRAPHIQUES.....	107
FIGURE 43 : FREQUENCE DE L'ATTEINTE PARENCHYMATEUSE SELON LA LOCALISATION	107
FIGURE 44 : FREQUENCE DES TYPES DE DDB	108
FIGURE 45 : PARAMETRES A L'EFR REALISEE CHEZ 4 ENFANTS	109
FIGURE 46 : ESTIMATION DE LA PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE POUR 100000 HABITANTS DANS LE MONDE.....	112
FIGURE 47 : PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE EN FRANCE AU COURS DES ANNEES : 1992 A 2021 [52].....	113
FIGURE 48 : PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE PAR DEPARTEMENT DE RESIDENCE (NOMBRE DE PATIENTS POUR 100000 HABITANTS) [52].....	114
FIGURE 49 : HIPPOCRATISME DIGITAL	122
FIGURE 50 : DYSTROPHIE THORACIQUE.....	123
FIGURE 51 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE CHEZ UN PATIENT A UN STADE EVOLUE DE LA MALADIE	127
FIGURE 52 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE PROFIL CHEZ LE MEME PATIENT. ON REMARQUE LA CYPHOSE DORSALE.....	127
FIGURE 53 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE MONTRANT UN TROUBLE DE VENTILATION AVEC ATELECTASIE AU LOBE SUPERIEUR DROIT.....	128
FIGURE 54 : BRONCHECTASIES.....	130
FIGURE 55 : EPAISSISSEMENT BRONCHIQUE.....	130
FIGURE 56 : IMPACTIONS MUCOIDE ET BRONCHOCELE	130
FIGURE 57 : BACTERIES CLINIQUEMENT IMPORTANTES, PAR CLASSE D'AGE, AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE [52].....	135
FIGURE 58 : HAEMOPHILUS INFLUENZAE.....	136
FIGURE 59 : STAPHYLOCOCCUS AUREUS	137
FIGURE 60 : PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	137
FIGURE 61 : EVOLUTION NATURELLE DE L'ATTEINTE A PSEUDOMONAS AERUGINOSA	139
FIGURE 62 : MEDIANE DE SURVIE AU FIL DES ANNEES	157
FIGURE 63 : PREVALENCE DES ANTIBIOTIQUES INHALES EN 2009 (A GAUCHE) ET 2012 (A DROITE). LES ZONES EN ELLIPSES QUI SE CHEVAUCHENT INDIQUENT LES PATIENTS QUI REÇOIVENT PLUS D'UNE CLASSE D'ANTIBIOTIQUES INHALES D'APRES CFF.....	167

Liste des tableaux :

TABLEAU 1 : CRITERES DIAGNOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE	38
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE- CRITERES VALIDES PAR LA CONFERENCE DE CONSENSUS DE LA CFF (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION [36]).	38
TABLEAU 3 : INTERPRETATION DU TEST DE LA SUEUR SELON LES VALEURS DU CHLORE SUDORAL	41
TABLEAU 4 : SITUATIONS PATHOLOGIQUES ENTRAINANT UNE ELEVATION DE LA CONCENTRATION SUDORALE DU CHLORURE DE SODIUM	42
TABLEAU 5 : FREQUENCE DES MOTIFS DE CONSULTATION DE NOS PATIENTS	103
TABLEAU 6 : TEST DE LA SUEUR REALISES CHEZ NOS PATIENTS	105
TABLEAU 7 : ELASTASE FECALE CHEZ NOS PATIENTS	105
TABLEAU 8 : RESULTATS DE L'ETUDE GENETIQUE REALISEE CHEZ LES 4 PATIENTS.....	106
TABLEAU 9 : DELAI ENTRE L'APPARITION DES PREMIERS SIGNES CLINIQUES ET LE DIAGNOSTIC ..	109
TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ATTEINTE DE MUCOVISCIDOSE EN FRANCE, PAR SEXE ET AGE [52]	114
TABLEAU 11 : PREVALENCE DES 40 MUTATIONS LES PLUS FREQUENTES EN FRANCE[52]	115
TABLEAU 12 : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES (SEXE RATIO, CONSANGUINITE) DE LA MUCOVISCIDOSE SELON LES PAYS AVEC NOTRE SERIE	119
TABLEAU 13 : SURVEILLANCE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE CHEZ L'ENFANT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE[79].....	132
TABLEAU 14 : REPARTITION DES PATHOLOGIES HEPATIQUES ET DIGESTIVES RETROUVEES AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE SELON LES CLASSES D'AGE EN FRANCE[52].	148
TABLEAU 15 : COMPARAISON DU DIABETE DE LA MUCOVISCIDOSE AVEC LE DIABETE DE TYPE1 ET DE TYPE 2 [101].....	151
TABLEAU 16 : FREQUENCE DE LA MUTATION DELTA F508 SELON LES PAYS.....	156
TABLEAU 17 : FACTEURS INFLUENÇANT LE PRONOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE	158
TABLEAU 18 : EVOLUTION ET SUIVI DES PATIENTS.....	159
TABLEAU 19 : SPECIALITES UTILISEES POUR LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCHRINE EN FRANCE[126].....	178
TABLEAU 20: RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES SUPPLEMENTATIONS VITAMINIQUES AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE EN FRANCE[131].....	180
TABLEAU 21 : RECOMMANDATIONS DIETETIQUES POUR LE NOURRISSON ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE.....	182
TABLEAU 22 : PRINCIPALES ACTIONS THERAPEUTIQUES DANS LES DIFFERENTES SERIES :	186



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ABC** : ATP-Binding Cassette
- **ABCD** : Absence bilatérale des canaux déférents
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ADP** : Adénosine diphosphate
- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ARN m** : Acide ribonucléique messenger
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **ATP** : Acide désoxyribonucléique

- **BGN** : Bacille gram négatif

- **CA** : Coefficient d'absorption
- **CF** : Cystic fibrosis
- **CFE** : Cystic Fibrosis Europe
- **CFF** : Cystic Fibrosis Foundation
- **CFTR** : Cystic fibrosis transmembrane regulator
- **CGP** : Cocci gram positif
- **CMI** : Concentration minimale inhibitrice
- **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

- **ECBC** : Examen cyto bactériologique des crachats
- **EFR** : Explorations fonctionnelles respiratoires
- **ENaC** : Epithelial Na Channel
- **EP** : Extraits pancréatiques

- **HI** : Haemophilus influenzae
- **HTP** : Hypertension portale

- **IPE** : Insuffisance pancréatique exocrine
- **IPP** : Inhibiteurs de la pompe à protons
- **IRC** : Insuffisance respiratoire chronique

- **ORCC** : Canal chlore rectifiant sortant
- **PCR** : Polymerase chain reaction
- **RFM** : Registre français de la mucoviscidose
- **ROMK** : Canaux K⁺ à rectification entrante
- **SA** : Staphylocoque aureus
- **SaO2** : Saturation pulsée en oxygène
- **TDM** : Tomodensimétrie
- **TGF** : Transforming growth factor
- **TIR** : Trypsine immunoréactive
- **TNF** : Alpha tumor necrosis factor
- **TP** : Taux de prothrombine
- **VAS** : Voies aériennes supérieures
- **VEMS** : Volume expiratoire maximal par seconde
- **VS** : Vitesse de sédimentation



PLAN



INTRODUCTION	1
HISTORIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE	4
GENETIQUE	8
PHYSIOPATHOLOGIE	24
DIAGNOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE	36
DEPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE	46
PATIENTS ET METHODES	52
1. Présentation de l'étude	53
2. Les critères d'inclusion	53
3. Les critères d'exclusion	53
4. Sources de données	53
5. Données analysées	53
6. Aspects éthiques	53
RESULTATS	55
1. Observation 1	56
2. Observation 2	62
3. Observation 3	67
4. Observation 4	71
5. Observation 5	77
6. Observation 6 :	81
7. Observation 7	84
8. Observation 8	88
9. Observation 9	93
10. Observation 10	97
	102
I. Analyse des observations	103
1. Données épidémiologiques	103
2. Antécédents	104
3. Signes cliniques	105
4. Signes biologiques	107
5. Signes radiologiques	108
6. Explorations fonctionnelles respiratoires	110
7. Délai de diagnostic	111
8. Prise en charge thérapeutique	111
9. Evolution	112
DISCUSSION	113
I. Epidémiologie	114
1. Dans le monde	114
2. Au Maghreb et en France	115
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARACLIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE	122
1. Manifestations respiratoires	122
2. Manifestations digestives	143
3. Autres manifestations	152
III. Diagnostic et dépistage de la mucoviscidose	157

IV. Evolution et critères pronostiques	158
1. Evolution	158
2. Pronostic	159
V. Les traitements de la mucoviscidose	162
1. TRAITEMENTS A VISEE RESPIRATOIRE	162
2. Traitement à visée digestive	117
3. Les autres traitements	185
4. Futures thérapeutiques	189
VI. Organisation des soins et prise en charge sociale	193
1. En France	193
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	195
RESUMES	198
ANNEXES	204
BIBLIOGRAPHIE	211



INTRODUCTION



La mucoviscidose, ou fibrose kystique du pancréas (Cystic Fibrosis en anglais), est la maladie héréditaire la plus fréquente et la plus grave dans les populations d'origine caucasienne [1].

Souvent perçue à tort comme une maladie limitée à la population européenne, la mucoviscidose a été longtemps négligée et sous-diagnostiquée chez les Maghrébins. Des études récentes menées par Messaoud T et al. en 2005 en Tunisie, Ratbi I et al. en 2008 et Faraj et al. En 2018 au Maroc, ainsi que Loumi O et al. en 2008 en Algérie, ont confirmé la présence de cette maladie au sein de ces populations respectives. Cependant, son incidence demeure encore mal définie.

C'est une maladie à transmission autosomique récessive. Elle se caractérise par une exocrinopathie généralisée, où les sécrétions présentent une viscosité anormale, d'où le terme de "mucus visqueux", étant collantes et insuffisamment hydratées.

Les manifestations cliniques débutent précocement dans l'enfance et sont dominées par l'atteinte respiratoire qui conditionne la mortalité et la morbidité. Il existe une inflammation chronique des bronches avec surinfection bactérienne fréquente principalement par SA (*Staphylococcus aureus*) chez les jeunes patients et PA (*Pseudomonas aeruginosa*) à un stade avancé. L'amélioration de la prise en charge de la maladie s'est accompagnée d'une augmentation très importante de l'espérance de vie : celle-ci était de moins d'un an dans les années 1950 et dépasse 40 ans pour les enfants nés aujourd'hui [2]. La proportion de patients adultes augmente ainsi régulièrement atteignant presque 40%.

Malgré les importants progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie depuis l'identification du gène en 1989 [3] et la compréhension de la structure et des fonctions de la protéine CFTR [3,4], l'essentiel des progrès obtenus sur le pronostic de la maladie est lié à l'intensification de la prise en charge, en terme de surveillance systématique, de stratégies de traitement à visée respiratoire et nutritionnelle, et de dépistage systématique des complications.

Cette maladie reste aujourd'hui incurable et les traitements sont encore purement symptomatiques. Depuis 2012, l'avènement de la thérapie protéique a révolutionné le traitement de la mucoviscidose, en particulier pour certaines mutations de classe 3.

La présente thèse, est une étude rétrospective des cas de mucoviscidose (10 cas) diagnostiqués au service de pédiatrie A au CHU Mohammed VI de Marrakech, durant une période de 10 ans notifiée entre Janvier 2013 à aout 2023

Les objectifs de notre travail sont de :

- Décrire les différents aspects cliniques et paracliniques des cas de mucoviscidose colligés dans le service de pédiatrie A au CHU Mohammed VI de Marrakech
- Mettre le point sur les données de la littérature concernant les manifestations cliniques et les modes de révélation de la maladie chez l'enfant, la génétique, les moyens de diagnostic et de dépistage, l'évolution et le pronostic de la mucoviscidose ainsi que les différents volets de la prise en charge thérapeutique.
- Comparer nos résultats avec les données de la littérature et surtout faire une auto-évaluation en ce qui concerne la prise en charge diagnostique et thérapeutique.



HISTORIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE



L'origine de la mucoviscidose remonterait il y a environ 5000 ans aux berceaux de la Turquie et de l'Irak. Au fil des siècles, la maladie aurait progressivement migré vers l'ouest, touchant ainsi l'ensemble de l'Europe, l'Amérique latine, l'Amérique du Nord et l'Australie, des régions où les Européens se sont établis [5].

La mucoviscidose est une maladie reconnue depuis le 17e siècle, comme en témoigne un dicton d'Europe du Nord : "Malheur à l'enfant qui laisse un goût de sel lorsqu'on l'embrasse sur le front. On lui a jeté un sort, et il mourra bientôt." Ce dicton reflète la croyance de l'époque selon laquelle les enfants dont la sueur ou le baiser était salé étaient considérés comme condamnés, mettant en lumière une certaine compréhension empirique de la maladie à travers l'histoire. [6].

Le diagnostic de la mucoviscidose et sa prise en charge ne débutent qu'au XXème siècle et ce n'est qu'en 1936 que les caractéristiques cliniques de la maladie sont décrites par FANCONI [7].

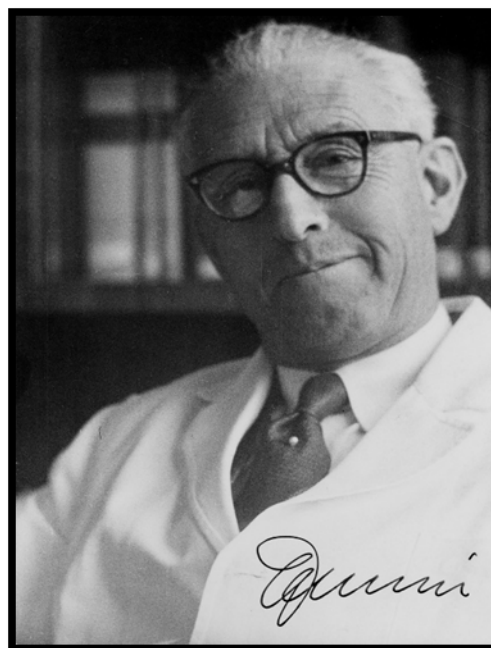


Figure 1: Guido FANCONI

Les travaux de Dorothy Anderson à partir de 1938 ont constitué une contribution majeure à la description de la mucoviscidose. Grâce aux autopsies qu'elle a effectuées sur des nourrissons et de jeunes enfants, Anderson a établi une corrélation significative entre les modifications

anatomiques observées et la symptomatologie clinique. Elle a noté une implication quasi systématique du pancréas associée à des lésions pulmonaires dans les cas étudiés [7]. D'après les caractéristiques microscopiques observées sur le pancréas, c'est elle qui a donné un nom à cette maladie : « Cystic Fibrosis of the pancreas ».

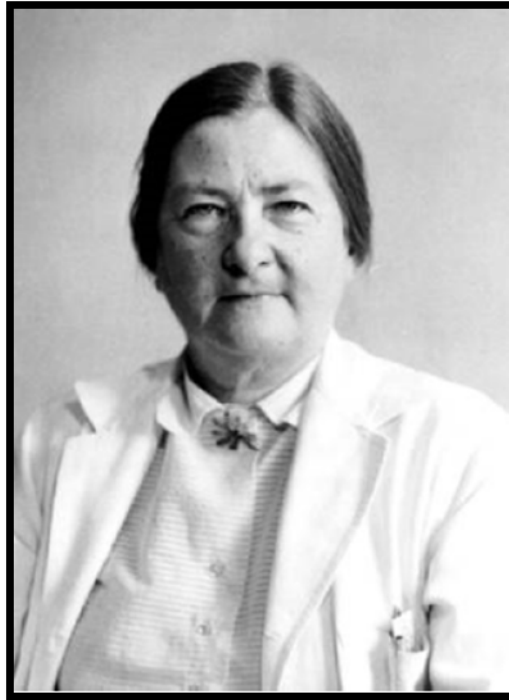


FIGURE 2 : DOROTHY HANSINE ANDERSON

À la fin des années 1940, il a été constaté que d'autres organes à conduits étaient également touchés, présentant des obstructions causées par des sécrétions muqueuses anormalement visqueuses.

En 1946, les études menées par Hodge et Anderson sur la transmission génétique de la fibrose kystique ont permis de déduire que le mode de transmission de la maladie est récessif, probablement causé par la mutation d'un seul gène [8].

En 1953 le Pr. DI SANT'AGNESE [9] a mis en évidence un excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants atteints de mucoviscidose. Cette découverte a conduit au développement d'un moyen de diagnostic encore utilisé aujourd'hui et spécifique de la maladie : le test de la sueur, qui mesure l'excès en ions sodium (Na) et chlorure (Cl) dans la sueur. Ce test a été con-

ceptualisé en 1959 par Gibson et Cooke [10]. Grâce à ce diagnostic précoce basé sur le test de la sueur, des centres de traitement spécifiques se sont développés pour la prise en charge de la mucoviscidose.

Dans les années 80, Quinton a précisé l'anomalie du transport de sels en décrivant le défaut de perméabilité aux ions chlorure qui affecte les cellules épithéliales des glandes sudoripares. Knowles a également observé ce même phénomène au niveau de l'épithélium respiratoire [11].

En 1989, l'identification et la localisation du gène responsable ont été réalisées grâce à la collaboration de plusieurs chercheurs, notamment Tsui L.C, Riordan et ses collaborateurs, Collins, Rommens J.M. et son équipe, ainsi que Kerem B et ses collègues [3].

Depuis sa première description, les diverses mutations responsables de la mucoviscidose ont été recherchées dans de nombreux laboratoires, dans le but d'établir une cartographie des mutations présentes dans les différentes populations à travers le monde.



1. Généralités

La mucoviscidose se transmet de manière autosomique récessive. Ceci signifie qu'il faut que les deux parents possèdent le gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission de la maladie. A chaque grossesse, ils ont un risque sur quatre de transmettre la mucoviscidose à leurs enfants, ils ont un risque de 1/2 d'avoir un enfant porteur du gène anormal mais non malade, et d'un sur quatre d'avoir un enfant porteur de deux gènes anormaux et donc malade [12].

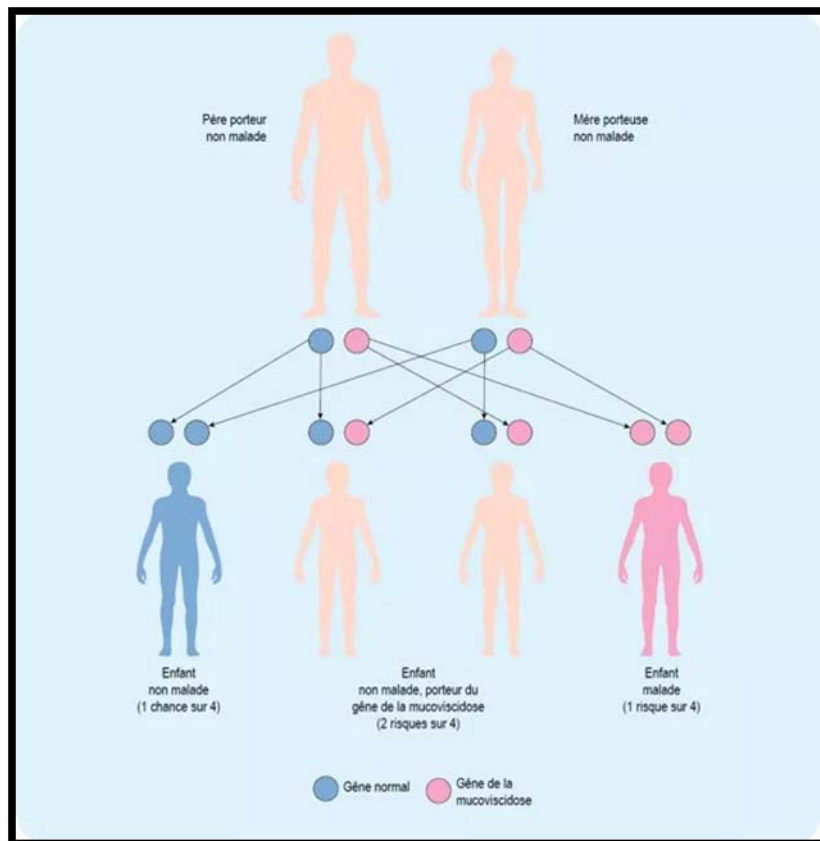


FIGURE 3 : MODE DE TRANSMISSION DE LA MUCOVISCIDOSE

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

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

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

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

2. Le gène CFTR

La mucoviscidose se manifeste par la transmission autosomique récessive de variants pathogènes du gène CFTR, découvert simultanément par plusieurs laboratoires en 1989 [13,14]. Ce gène, composé de 27 exons et étendant sur 180 kb, est responsable de la synthèse d'une protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés, qui fonctionne comme un canal chlorure régulé par l'AMPc (Adénosine Mono Phosphate cyclique).

Ce gène est transcrit en un ARN (Acide ribonucléique) messenger de 6,5 kb présent notamment dans les glandes sudoripares, les poumons, l'intestin, le pancréas, la vésicule biliaire, les glandes salivaires et le tractus génital.

3. Protéine CFTR

a) Structure de la protéine CFTR

La protéine CFTR est une molécule transmembranaire comprenant 1480 acides aminés et présentant une structure symétrique. En réalité, chaque "moitié" est constituée d'un domaine transmembranaire composé de six régions, ainsi que d'un domaine de liaison des nucléotides intracytoplasmiques. Ces deux parties sont connectées par un domaine régulateur intracytoplasmique, riche en sites de phosphorylation, désigné sous le nom de domaine R, qui sert de site de fixation pour l'AMPc. Il est important de noter que le domaine R est spécifique à la protéine CFTR [15].

Les propriétés de la protéine CFTR la classent au sein de la famille des protéines ABC (ATP-Binding Cassette Transporter). Après la transcription, la maturation de la protéine CFTR comprend une étape dans le réticulum endoplasmique, où, après son encadrement par des mo-

lécules chaperones, deux groupes glycosylés sont ajoutés à la région correspondant à sa future quatrième boucle extracellulaire. Ces groupes glycosylés subiront des modifications lors du passage de la protéine dans l'appareil de Golgi. Par la suite, cette protéine "mature", résistante aux protéases, sera acheminée vers la membrane cellulaire, où elle occupera sa position et assurera sa fonction en tant que canal échangeur de chlore [16].

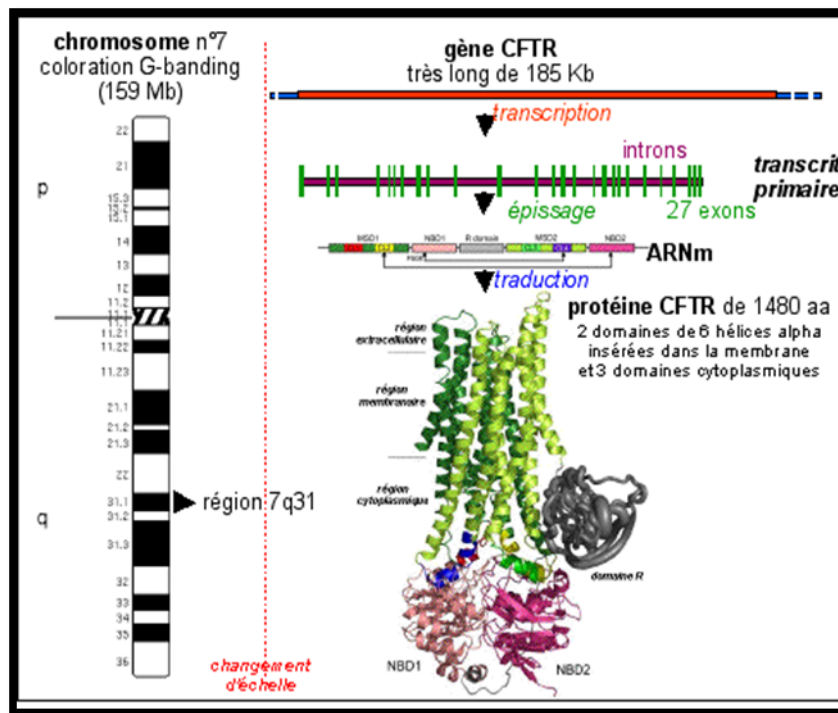


Figure 4 : Structure de la protéine CFTR

La protéine CFTR comprend deux domaines avec chacun 6 hélices alpha insérées dans la membrane (membrane-spanning domains : MSD1 et MSD2), et 3 domaines cytoplasmiques dont 2 domaines de liaison aux nucléotide ATP (nucleotide-binding domains : NBD1 et NBD2) et une région régulatrice (regulatory region : R). Modèle extrait de Phenylalanine-508 mediate a cytoplasmic-membrane domain contact in the CFTR 3D structure crucial to assembly and channel function, Adrian W. R. Serohijos et col., PNAS March 4, 2008 vol. 105 no. 9 3256-3261

b) **Localisation [17]:**

Le CFTR est présent au niveau du pôle apical des cellules épithéliales, notamment dans les canaux pancréatiques, les cryptes intestinales, les canaux des glandes sudoripares, l'arbre trachéobronchique (avec une diminution graduelle depuis les glandes de la sous-muqueuse jusqu'à la surface de l'épithélium), ainsi que dans les tubules rénaux.

L'expression de CFTR varie d'un tissu à l'autre, avec le taux d'expression le plus élevé observé dans le pancréas et l'intestin. En revanche, son niveau d'expression est faible dans les poumons, suggérant l'intervention d'autres facteurs dans la physiopathologie de la maladie.

c) **fonctions de la protéine CFTR [18–21]**

c-1 CFTR, canal chlore [22]:

La protéine CFTR fonctionne en tant que canal chlore, facilitant la sortie des ions chlore de la cellule. L'activation du processus débute par la liaison de l'AMPc, déclenchant la phosphorylation du domaine R via une protéine kinase A. Cette phosphorylation permet l'association de l'ATP avec NBF1, et son hydrolyse induit l'ouverture du canal, permettant ainsi le passage des ions chlore. La phosphorylation complète du domaine R favorise la fixation d'ATP sur NBF2, assurant la stabilisation de l'ouverture du canal. Le cycle d'ouverture et de fermeture du canal est orchestré par la fixation et l'hydrolyse de l'ATP sur les NBF, tant que le domaine R demeure phosphorylé. La déphosphorylation ultérieure du domaine R entraîne la fermeture du canal en position fermée.

En effet, l'hydrolyse de l'ATP induit des modifications dans la protéine CFTR, entraînant l'ouverture du canal. Les ions chlore traversent ce canal en suivant un gradient électrochimique. Dans les cellules bronchiques, le gradient favorise le passage des ions de l'intérieur vers la lumière. En revanche, dans les cellules sudoripares, le processus est inverse : la sécrétion s'effectue de la lumière vers la cellule.

Ainsi, un dysfonctionnement de la protéine CFTR au niveau des cellules épithéliales bronchiques conduit à la rétention des ions chlore dans la cellule. Cela provoque également une

rétenion passive d'eau, entraînant une déshydratation du film hydrique en surface. Par conséquent, la clairance mucociliaire diminue, ce qui aboutit finalement à une obstruction des petites voies aériennes. Ainsi, le mucus présent à la surface des cellules épithéliales devient moins hydraté et plus visqueux, d'où le nom de mucoviscidose. Ce changement altère les propriétés physiques du mucus, entraînant des complications respiratoires. En revanche, au niveau des glandes sudoripares, cette dérégulation se traduit par une sécrétion sudorale anormalement riche en chlorure de sodium et en eau. Chez un patient atteint de mucoviscidose, cela se manifeste par une sueur présentant une concentration élevée d'ions chlorures. Cet aspect est utilisé dans le test de la sueur, un test couramment employé pour détecter la mucoviscidose.

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.

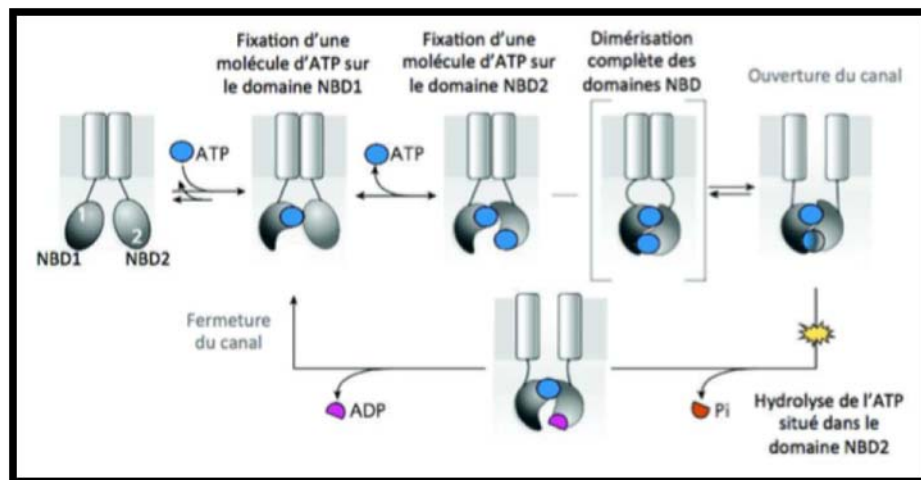


Figure 5 : Mécanisme d'ouverture du canal CFTR

c-2 Régulation de l'activité d'autres canaux ioniques [22-24] :

- L'inhibition du canal sodium épithélial ENaC :

Dans les bronches, la protéine CFTR exerce une régulation négative sur l'activité d'un canal sodium sensible à l'amiloride, connu sous le nom d'ENaC (Epithelial Sodium Channel). Ce

canal est responsable de l'absorption de sodium. Ainsi, un dysfonctionnement de CFTR se traduit par une rétention accrue de chlore à l'intérieur des cellules, associée à une hyperabsorption sodique.

Cette observation est en accord avec le constat que chez les individus atteints de mucoviscidose, on observe une déshydratation des sécrétions due à une réabsorption significative de sodium. Cependant, les détails précis du mécanisme de cette régulation suscitent des controverses.

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

L'activation du canal ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel) nécessite la phosphorylation du domaine R et la sortie d'ATP par le canal CFTR. La liaison de l'ATP extracellulaire sur le récepteur du canal ORCC induit son activation. En conséquence, au niveau bronchique, CFTR active le canal chlore ORCC, provoquant, par un mécanisme autocrine, la libération d'ions chlorures additionnels.

- Le contrôle d'autres canaux échangeurs :

La protéine CFTR joue un rôle dans la régulation des échanges d'ATP à travers d'autres canaux, notamment dans les échanges de potassium. Elle régule des canaux K^+ appartenant à la famille des canaux K^+ à rectification entrante, tels que ROMK1 et ROMK2. De plus, la CFTR participe à la régulation des canaux de chlore dépendant du calcium, ainsi qu'à la régulation du volume cellulaire. Cette diversité de fonctions souligne l'importance de la protéine CFTR dans la régulation globale de l'équilibre ionique et du métabolisme cellulaire.

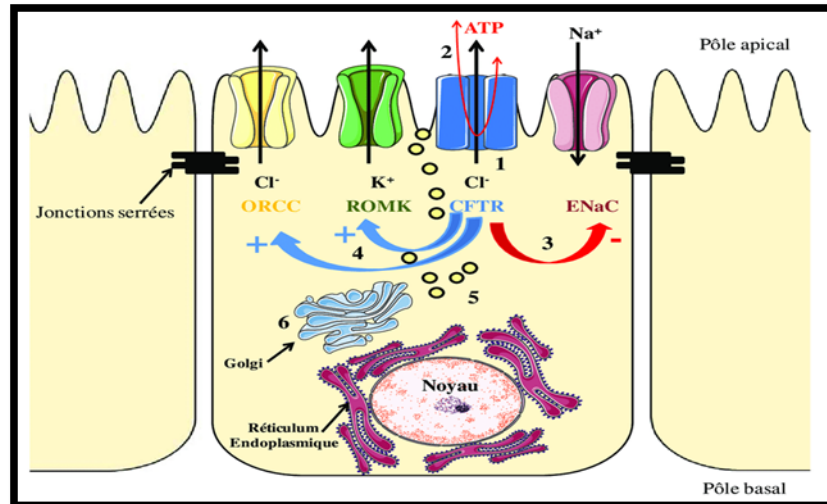


Figure 6 : Principales fonctions régulatrices de la protéine CFTR.

La protéine CFTR est un canal Chlore (1), elle facilite la sortie de l'ATP (2), elle régule négativement les canaux ENaC (3), et positivement les canaux ORCC et ROMK (4). Elle intervient également dans le recyclage des membranes (5), et dans la régulation du pH des organites intracellulaires (6)

- Au niveau intracellulaire :

Il est suggéré que la protéine CFTR pourrait être impliquée dans les échanges ioniques entre les différents compartiments intracellulaires. Une altération du transport de chlore dans ces compartiments, tels que l'appareil de Golgi, pourrait entraîner des perturbations des conditions de pH. On suppose que CFTR pourrait jouer un rôle dans l'établissement d'un pH bas dans les compartiments du trans-Golgi et dans les endosomes. Cette hypothèse est appuyée par une constatation d'acidification moindre de ces organites dans les cellules atteintes de mucoviscidose. De plus, cela pourrait être associé à un défaut de glycosylation des glycoprotéines, avec une diminution de leur sialylation. Ces observations soulignent le possible impact de la protéine CFTR sur des processus cellulaires plus vastes, au-delà du simple transport de chlore [25].

c-3 Autres rôles de CFTR :

1. CFTR aurait un rôle dans le transport d'ATP.
2. CFTR aurait une fonction de transport d'anions polyatomiques tels le NO₃⁻ et le HCO₃⁻.
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 :

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

Il est observé que le poumon des individus atteints de mucoviscidose présente une inflammation précoce et excessive. Des lavages bronchoalvéolaires réalisés chez des nourrissons, en dehors de toute infection, révèlent un taux de polynucléaires neutrophiles environ 100 fois supérieur à celui des individus en bonne santé. En plus de cette augmentation, on observe une élévation du taux d'élastase, ainsi qu'un déséquilibre dans la balance des cytokines, avec une surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) 1, IL6 et IL8, par rapport aux cytokines anti-inflammatoires comme l'IL10. Ces résultats soulignent l'importance de l'inflammation dans la pathologie de la mucoviscidose, même en l'absence d'infections apparentes.

Cette situation conduit à un «stress oxydatif» accru au sein des polynucléaires neutrophiles, entraînant une production excessive de radicaux peroxydes et de toxines cellulaires. Ces conditions favorisent une augmentation de la synthèse de mucus et une augmentation de sa viscosité, contribuant ainsi à une inflammation muqueuse chronique. Cette inflammation persistante peut entraîner la formation d'un épithélium dysplasique, caractérisé par la mise à nu de

récepteurs bactériens, et ultimement conduire à la destruction du parenchyme pulmonaire. Certains auteurs ont formulé l'hypothèse que des anomalies intrinsèques de la protéine CFTR pourraient être à l'origine d'un processus inflammatoire constitutif, contribuant ainsi aux complications pulmonaires observées chez les individus atteints de mucoviscidose.

4. Les mutations de la protéine CFTR

4.1 Classification des mutations :

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

L'essentiel des mutations CFTR se répartit en [26] :

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

Les différentes mutations sont répertoriées en **6 classes** en fonction des défauts de la protéine CFTR [27-30]:

- **Classe 1** : mutations de non-sens (G542X), d'épissage (621 + 1g T) et de micro insertions ou délétions. Cela entraîne un décalage du cadre de lecture. Il en résulte une absence de production de la protéine CFTR.
- **Classe 2** : mutations qui jouent sur le processus de maturation cellulaire et/ou de trafic intracellulaire de la protéine provoquant ainsi un effet délétère sévère et une forte expression de la maladie. Il en résulte une dégradation prématurée de la protéine CFTR.

- **Classe 3** : Les mutations de cette classe induisent un défaut de régulation de la protéine CFTR. Bien que la protéine soit exprimée à la membrane apicale des cellules, la fonction de canal est défectueuse en raison d'un défaut de régulation, tel qu'un défaut de fixation ou d'hydrolyse de l'ATP sur les domaines NBF1 et NBF2, ou sur le domaine R. En conséquence, cela se traduit par une diminution de la capacité de transport du chlore. La défaillance dans la régulation de ces processus essentiels altère la fonction normale du canal et contribue aux manifestations cliniques associées à ces mutations de la protéine CFTR.
- **Classe 4** : 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 5** : diminution de l'expression de la protéine CFTR à la surface des cellules. La protéine CFTR est normale mais son expression est quantitativement diminuée.
- **Classe 6** : 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.

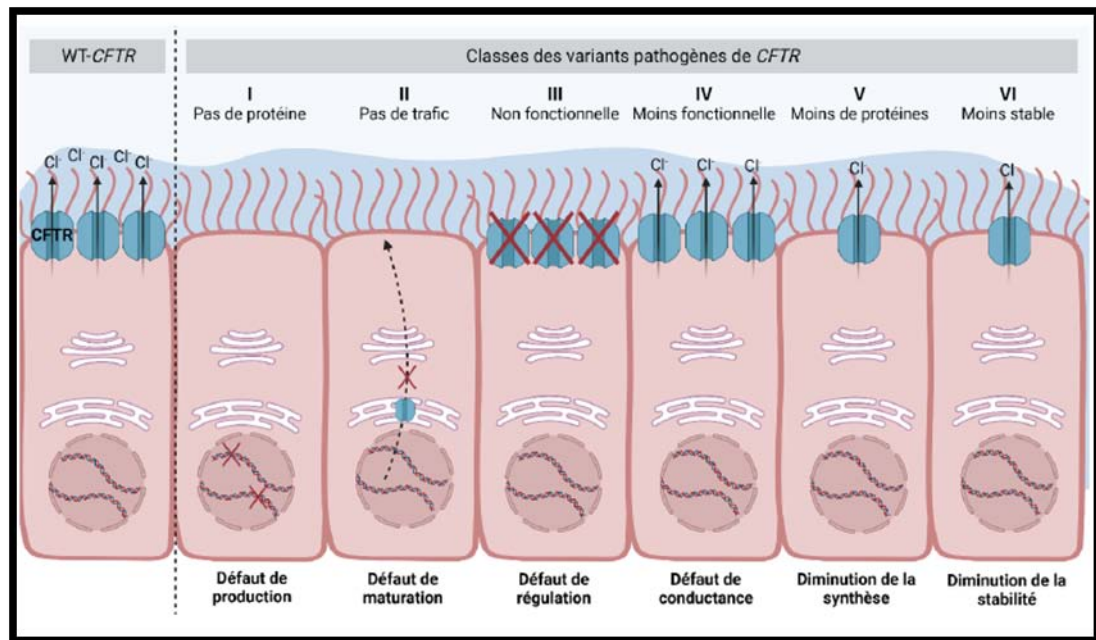


Figure 7 : Représentation des différentes classes de variants du gène CFTR et de leur impact sur l'expression et/ou la localisation de la protéine [31].

4.2 Distribution géographique des mutations du gène CFTR

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

Plus ces cinq mutations CF, 21 mutations sont retrouvées avec des fréquences comprises entre 0,9 % et 0,1 % [32].

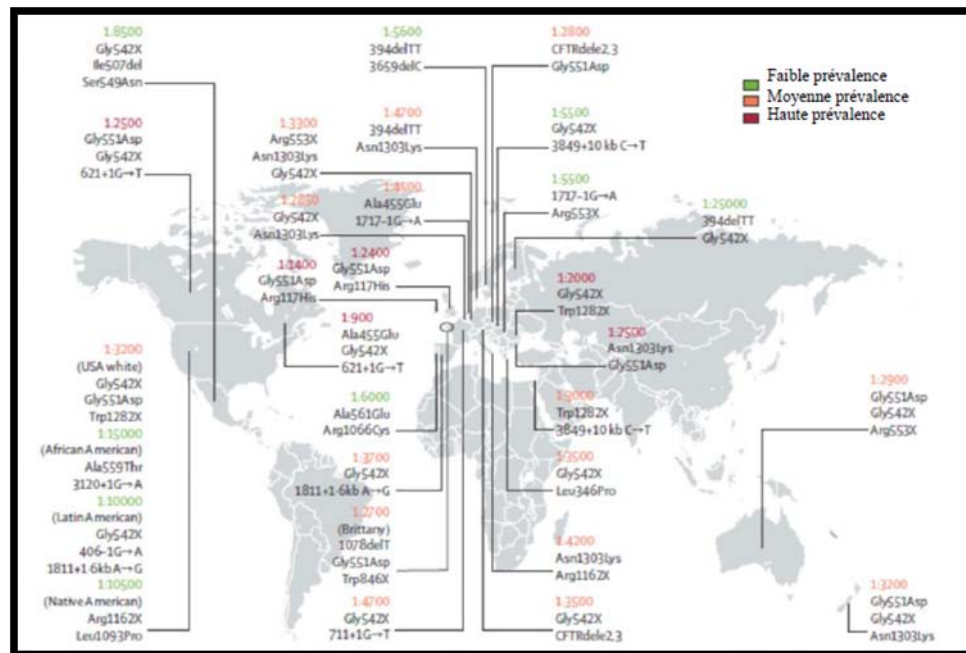


Figure 8 : Prévalence approximative de la mucoviscidose dans certains pays (O'Sullivan & Freedman, 2009).

4.3 La relation génotype-phénotype [32]:

4.3-1 Généralités sur les corrélations génotype-phénotype :

Une grande diversité de manifestations cliniques est observée chez les patients atteints de mucoviscidose (CF), et actuellement, établir une corrélation précise entre le génotype et le phénotype reste complexe, à l'exception de la fonction pancréatique pour laquelle la corrélation est plus évidente. Les individus présentant une insuffisance pancréatique sont généralement homozygotes ou hétérozygotes composites pour deux mutations sévères (classe I, classe II et classe III), tandis que ceux avec une fonction pancréatique suffisante portent au moins une mutation modérée (classe IV). De surcroît, les mutations R117H, R334W et R347P sont fréquemment associées à des atteintes pancréatiques moins sévères.

L'explication de la variabilité des signes cliniques chez les patients atteints de mucoviscidose est rendue encore plus complexe par l'existence, chez certains individus, d'associations de mutations supplémentaires au sein du gène CFTR. Ces combinaisons génétiques peuvent avoir des effets aussi bien aggravants qu'améliorants sur la symptomatologie de la maladie. En

d'autres termes, la présence de mutations additionnelles peut influencer la sévérité des symptômes, ajoutant ainsi une couche de complexité à la compréhension des manifestations cliniques de la mucoviscidose.

4.3-2 Gènes modificateurs :

La grande diversité dans les profils cliniques des patients atteints de mucoviscidose suggère l'implication de variants génétiques. Ces variants peuvent être localisés soit dans le même locus que CFTR (connus sous le nom de facteurs hétéroalléliques), soit à l'extérieur de ce locus. Cela oriente la recherche vers l'identification de gènes dits modificateurs. Ces variants génétiques ou polymorphismes sont des variations individuelles dans la séquence d'un gène qui, en soi, ne sont pas pathologiques, mais peuvent influencer la gravité de la maladie. Cette complexité génétique contribue à la variabilité phénotypique observée chez les patients atteints de mucoviscidose.

Effectivement, des recherches ont été entreprises pour mettre en lumière l'intervention de gènes modificateurs situés en dehors du locus du gène CFTR. Une étude réalisée sur un modèle murin de mucoviscidose a démontré l'implication d'un gène situé sur le chromosome 7 de la souris, correspondant au chromosome 19 chez l'être humain, dans la sévérité des symptômes digestifs de la mucoviscidose. Par la suite, d'autres régions candidates ont été identifiées, montrant des associations avec le degré d'atteinte respiratoire chez les individus atteints de mucoviscidose. Ces découvertes soulignent l'influence potentielle de gènes modificateurs dans la diversité des manifestations cliniques de la maladie.

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).

a) **Gènes liés à la défense antimicrobienne :**

Le monoxyde d'azote (NO) est reconnu pour ses propriétés antimicrobiennes, et sa production par l'organisme contribue à la défense contre les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (PA). La synthèse de NO est régulée par des enzymes appelées NO-synthases, présentes dans les voies respiratoires. Les gènes codant pour les isoformes de l'enzyme NOS1 et NOS3 peuvent subir des mutations, ce qui est associé à une diminution de la quantité de NO exhalé et à une augmentation de la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*.

b) **Gènes liés à la réponse immuno-inflammatoire :**

La réponse immuno-inflammatoire, en partie médiée par des cytokines, inclut les gènes codant pour celles-ci en tant que candidats à la modification de la mucoviscidose. Parmi ces gènes, on compte ceux qui codent pour le TNF- α , le TGF- β , l'IL-10, et l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

Concernant le TNF- α , des études ont identifié deux allèles différents qui ont une incidence sur la gravité des atteintes respiratoires.

Pour le TGF- β , les individus porteurs d'une mutation au niveau du codon 10 sont considérés comme des "forts producteurs" avec une dégradation plus rapide de leur fonction respiratoire.

Les mutations du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) augmentent son taux, et des études ont montré que cette augmentation peut être associée à une dégradation accélérée de la fonction respiratoire.

Certaines mutations du gène codant pour l'IL-10 semblent accroître le risque de colonisation par *Aspergillus fumigatus*, et cela est associé à des niveaux accrus d'IL-10 sériques.

Enfin, les gènes du système HLA ont été étudiés en raison de la fréquence élevée de phénomènes allergiques chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Ces études ont identifié

deux mutations du gène HLA, la présence de l'une (HLA DR4) ou l'absence de l'autre (HLA DR7) pouvant conférer une meilleure défense contre *Pseudomonas aeruginosa*.

c) **Gènes liés au système élastase-antiélastase :**

L' α -1-antitrypsine, une enzyme impliquée dans l'inhibition des effets délétères de l'élastase des neutrophiles ainsi que dans l'élimination de germes tels que *Pseudomonas aeruginosa*, a fait l'objet d'études chez des patients atteints de mucoviscidose. Ces études ont révélé des niveaux élevés d'élastase chez certains de ces patients. Bien que l'acquisition précoce de *Pseudomonas aeruginosa* ait été observée, contre toute attente, aucune association entre les mutations génétiques et la sévérité de l'atteinte pulmonaire n'a été démontrée.

L'analyse des corrélations entre le génotype et le phénotype est donc compliquée, car des expressions différentes de la maladie peuvent être observées pour un même génotype. Chaque patient présente des caractéristiques uniques, et plusieurs facteurs génétiques peuvent être en jeu chez une personne atteinte de mucoviscidose, créant ainsi une complexité majeure dans la compréhension de la maladie.



PHYSIOPATHOLOGIE



La mucoviscidose est une maladie à atteinte polyviscérale touchant les organes possédant un épithélium à savoir, la peau, le système digestif, le système respiratoire et l'appareil reproducteur.

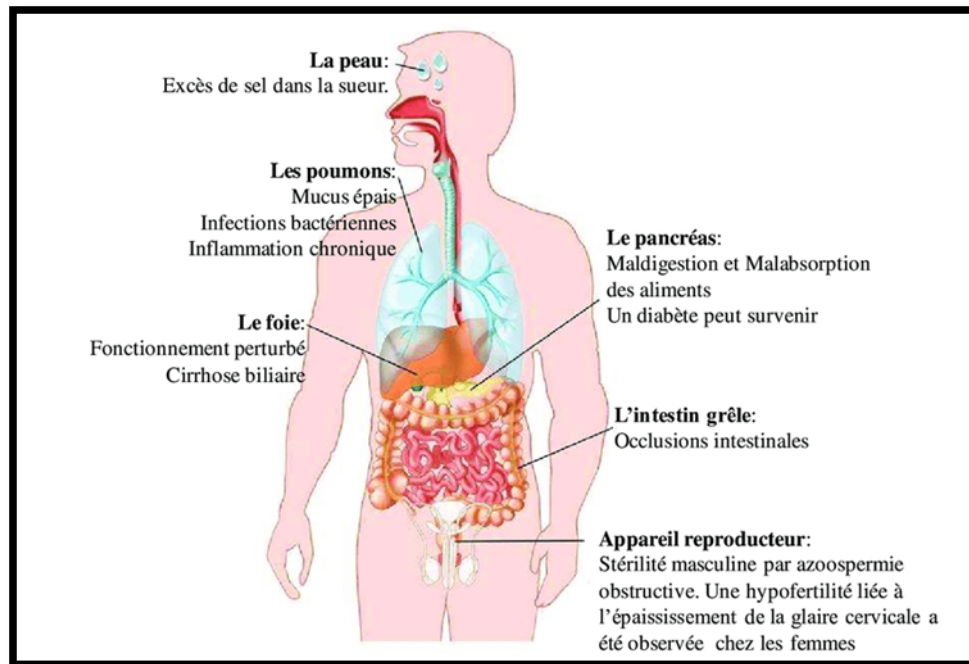


FIGURE 9 : LES DIFFERENTS ORGANES CLASSIQUEMENT TOUCHES PAR LA MUCOVISCIDOSE.

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

❖ Au niveau respiratoire [33]:

À la naissance, les poumons des enfants atteints de mucoviscidose présentent une histopathologie normale, malgré l'expression significative du gène CFTR pendant la vie fœtale. Les premières altérations post-natales se manifestent au niveau des glandes sous-muqueuses.

Cette atteinte pulmonaire conduit à la formation de bronchiectasies diffuses, à un trouble ventilatoire obstructif sévère et à un état d'insuffisance respiratoire chronique. Les bronchiectasies résultent de la diminution de la clairance mucociliaire due à la rhéologie anormale des sé-

crétions, ainsi que de l'inflammation chronique de la muqueuse respiratoire, alimentée par la colonisation bactérienne (infection chronique), en particulier par *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

La succession des événements n'est pas aussi linéaire, car d'une part, les perturbations dans la composition du liquide de surface des voies aériennes ne se limitent pas uniquement à des aspects rhéologiques, et d'autre part, l'atteinte inflammatoire ne semble pas être exclusivement une conséquence de l'infection des voies aériennes. Elle pourrait également résulter d'un mécanisme primaire directement lié à la protéine CFTR anormale.

1. Le liquide de surface des voies aériennes :

La protéine CFTR anormale ou absente perd sa capacité physiologique à fonctionner en tant que canal échangeur de chlore et à réguler d'autres canaux ioniques, avec des variations plus ou moins complètes selon les différentes classes de mutation du gène. Cependant, le mécanisme exact entraînant l'altération de la clairance mucociliaire et l'infection précoce et persistante des voies aériennes demeure encore non entièrement élucidé. Deux hypothèses physiopathologiques prédominent en ce qui concerne le mécanisme prédominant :

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

1.1 L'hypothèse de la diminution du volume des sécrétions

La protéine CFTR exerce normalement une inhibition de l'activité de l'ENaC. En cas de perte de la fonction CFTR, la conductance du sodium augmente considérablement en raison de l'action de l'ENaC au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse bronchique. Cette absorption accrue de sodium entraîne également une absorption d'eau et de chlore par des voies accessoires au niveau du pôle basolatéral des cellules, maintenant ainsi une isotonicité du liquide des voies aériennes, comparable à celle du plasma chez les individus normaux ou souffrant de bronchite chronique. La conséquence de cette réabsorption isotonique d'un volume significatif de sécrétions bronchiques est leur déshydratation.

1.2 L'Hypothèse de l'élévation de la concentration de sodium dans les sécrétions :

En tant que canal échangeur d'anions, l'absence ou la défaillance de la protéine CFTR diminue la conductance transépithéliale du chlore. Zabner a démontré in vitro que le liquide de surface au pôle apical des cellules mucoviscidosiques est environ deux fois plus concentré en sodium que celui des cellules non-mucoviscidosiques [34].

Ainsi, dans les bronches des patients atteints de mucoviscidose, tout comme dans les canaux sudoraux, le dysfonctionnement du canal CFTR, entraînant un blocage de l'absorption de chlore, conduirait à une interruption rapide de la réabsorption de sodium en raison de la charge négative qui se forme dès qu'une petite quantité de sodium a été réabsorbée. En effet, une diminution de l'activité bactéricide du liquide apical de surface des cellules épithéliales CF par rapport aux cellules non-CF a été mise en évidence, et cette diminution a été restaurée lorsque la concentration en sodium a été réduite. Ces travaux suggèrent l'existence d'une augmentation de la concentration en sodium dans les sécrétions du pôle apical des cellules de l'épithélium respiratoire, inhibant ainsi l'activité antibiotique naturelle des sécrétions bronchiques, médiée par des bêta-défensines [23].

De plus, l'accroissement de la concentration de chlore dans le liquide de surface bronchique entraîne une augmentation significative de la sécrétion d'IL-8, un puissant facteur chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles, au sein des cellules CF par rapport aux cellules non-CF.

2. L'infection des voies aériennes :

La composition du liquide de surface des voies aériennes chez les individus atteints de mucoviscidose crée des conditions propices à l'infection et à la colonisation bactérienne. Ceci est attribuable à la viscosité élevée des sécrétions bronchiques résultant de leur déshydratation, ainsi qu'à l'augmentation de la concentration en ADN, principalement issu de la lyse des polynucléaires neutrophiles sur le site de l'infection.

Les altérations de la mobilité ciliaire et les zones de désquamation épithéliale, souvent associées à des zones de métaplasie, sont des conséquences des agressions infectieuses et in-

flammatoires. Ces éléments viennent compléter les conditions qui contribuent à une altération de la clairance mucociliaire.



FIGURE 10 : ILLUSTRATION DE L'ALTÉRATION DE LA CELLULE RESPIRATOIRE CF

Le poumon normal maintient une couche de liquide péri-ciliaire (LPC) dont la hauteur est d'environ le huitième de celle d'un cil complètement étiré, assurant ainsi l'hydratation normale de la couche de mucus. Les sécrétions à la surface des bronches sont aérobies. b) Dans les premiers stades de l'atteinte respiratoire due à la mucoviscidose, des anomalies du transport ionique entraînent une diminution de la couche de LPC. Cela entrave les mouvements ciliaires normaux, provoquant ainsi l'épaississement du mucus qui commence à empiéter sur les cils. c) Lorsque l'atteinte respiratoire progresse, une masse de mucus très déshydratée et anaérobie s'accumule dans la lumière des bronches. Cette accumulation adhère à leur surface en raison de la disparition de la couche de LPC, favorisant la formation de biofilm et la prolifération de microcolonies de Pseudomonas. À ce stade, les neutrophiles recrutés ne peuvent pas pénétrer la couche muqueuse épaissie pour atteindre les bactéries présentes dans le bouchon muqueux.

2.1 Facteurs de l'adhérence de Pseudomonas aeruginosa

– L'adhésion au mucus bronchique :

Dans la mucoviscidose, l'importante affinité de PA pour le mucus trachéobronchique dépend de nombreux récepteurs, tandis que chez les sujets normaux, le faible niveau d'adhérence à l'épithélium et l'efficacité de la clairance mucociliaire permettent une élimination rapide des bactéries.

– Le rôle des pili bactériens :

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

– Adhérence bactérienne et mutations du gène CFTR :

Une diminution de l'adhérence de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) a été observée après la transfection des cellules épithéliales nasales mucoviscidosiques avec le gène CFTR normal. Cela suggère un lien étroit entre l'anomalie génétique associée à la mucoviscidose et l'adhérence bactérienne de PA.

2.2 Destruction de *Pseudomonas aeruginosa* par l'internalisation CFTR dépendante :

La protéine CFTR semble jouer un rôle dans l'élimination de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) en contribuant directement à l'internalisation de la bactérie par les cellules épithéliales respiratoires [28]. Il a été suggéré que le premier domaine extramembranaire de la protéine CFTR pourrait agir en tant que récepteur pour PA, indépendamment de sa fonction de canal ionique. Ainsi, l'absence de la protéine CFTR à l'apex des cellules épithéliales respiratoires contribuerait directement aux conditions initiales propices à l'établissement de la colonisation bactérienne bronchique par PA.

3. L'Inflammation des voies aériennes [35]:

– L'inflammation est un événement précoce et persistant :

L'inflammation des voies aériennes basses est un phénomène identifié de manière précoce, persistante et sévère. Bien que le poumon soit anatomiquement normal à la naissance, il présente dès les premières semaines et mois de vie les signes d'une inflammation.

– L'inflammation du liquide de lavage bronchioloalvéolaire :

L'analyse des lavages bronchioloalvéolaires de 16 enfants atteints de mucoviscidose, avec un âge moyen de 6 mois (allant de 1 à 12 mois), a révélé une augmentation significative du nombre de polynucléaires neutrophiles et des taux d'IL-8, cinq à dix fois plus élevés que chez les sujets non-atteints de mucoviscidose, qu'il y ait ou non une infection bactérienne documentée. Ce constat a suscité l'hypothèse de la participation d'un mécanisme primaire lié à l'anomalie génétique elle-même, partiellement responsable de l'état inflammatoire de la muqueuse.

Les investigations sur les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose ont non seulement contribué à une meilleure compréhension de ce processus complexe, mais ont également révélé de nouvelles cibles thérapeutiques, ouvrant ainsi la voie au développement de médicaments.

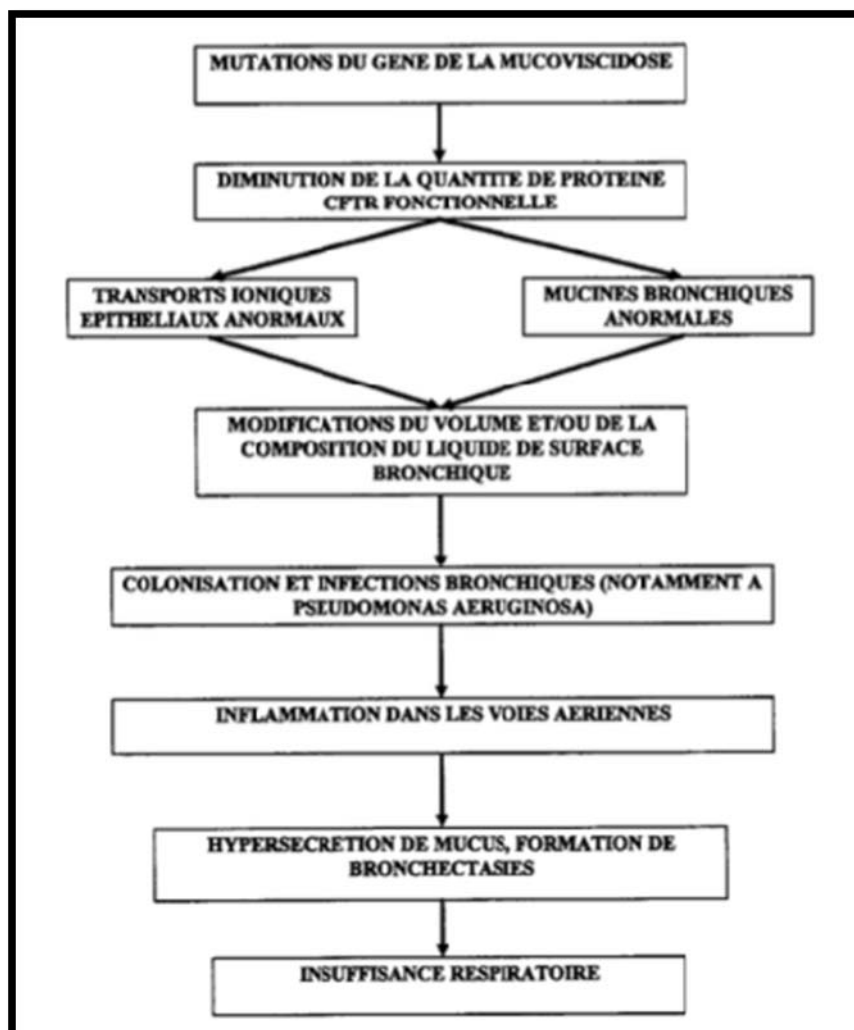


FIGURE 11 : MECANISMES SUPPOSES RESPONSABLES DE L'ATTEINTE PULMONAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE

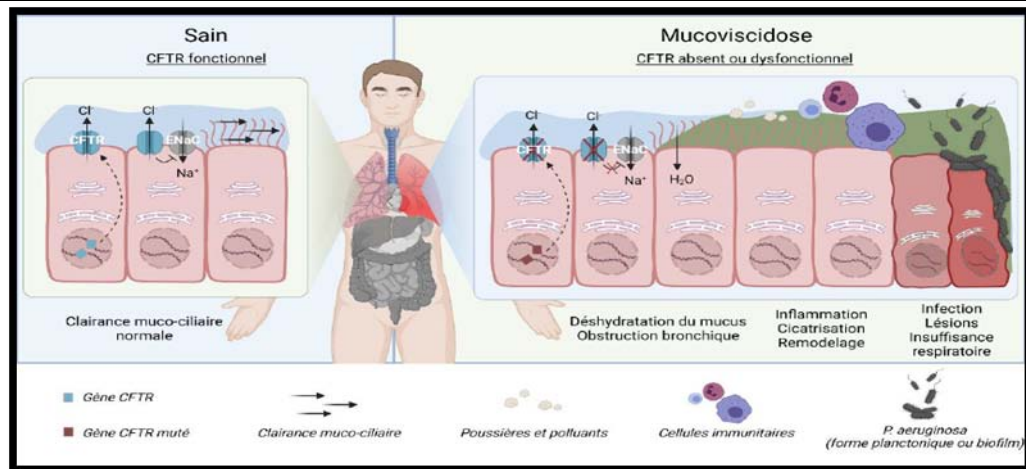


FIGURE 12 : PHYSIOPATHOLOGIE PULMONAIRE DE LA MUCOVISCIDOSE [33].

❖ Atteinte pancréatique :

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.

1. Atteinte exocrine [35] :

La fonction exocrine du pancréas consiste à synthétiser le suc pancréatique, riche en enzymes digestives et en ions tels que les bicarbonates. Une solution ionique, principalement composée de sodium, de chlorures et de bicarbonates, transporte ces enzymes synthétisées des cellules acineuses. La participation des canaux ioniques, notamment CFTR, au niveau des cellules acineuses est essentielle à ce processus.

Les sucs pancréatiques ont pour rôle de neutraliser l'acidité du bol alimentaire provenant de l'estomac et de décomposer les macromolécules (glucides, triglycérides, protéines) pour en faciliter l'assimilation.

L'anomalie du canal CFTR rend les sécrétions pancréatiques plus visqueuses et épaisses, rendant leur excrétion difficile, voire impossible. Cela entraîne une malabsorption des acides aminés, des graisses et des vitamines liposolubles (A, D, E, K). L'accumulation des sécrétions dans les acini conduit progressivement à la destruction du tissu pancréatique, qui est progressi-

vement remplacé par du tissu fibreux. Une dilatation pseudo-kystique résultant de l'obstruction progressive du canal pancréatique apparaît, d'où le terme de fibrose kystique du pancréas.

L'insuffisance pancréatique exocrine peut se développer au fil du temps ou être présente dès la naissance. Environ 85 à 87% des patients atteints de mucoviscidose sont estimés être touchés par cette insuffisance pancréatique exocrine.

Il semble exister une forte corrélation entre les mutations génétiques et l'insuffisance pancréatique. Par exemple, on estime que 97% des patients homozygotes pour la mutation F508del présentent une insuffisance pancréatique exocrine, contre 72% pour les patients hétérozygotes pour cette mutation.

L'insuffisance pancréatique exocrine représente l'une des principales causes de la dénutrition et du retard staturo-pondéral chez les patients mucoviscidosiques.

Une des manifestations de cette insuffisance pancréatique est la stéatorrhée, caractérisée par l'émission de selles graisseuses et parfois nauséabondes. En effet, les graisses présentes dans le chyme ne peuvent pas être correctement digérées, car les lipases ne sont pas suffisamment apportées par les sécrétions pancréatiques. Cette stéatorrhée peut s'accompagner de douleurs abdominales et d'un ballonnement, principalement attribuables à un déficit en amylase pancréatique, entraînant une mauvaise digestion de l'amidon et une fermentation colique. De plus, le manque de protéases induit une créatorrhée, contribuant également à la dénutrition.

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

2. Atteinte endocrine [35] :

Le diabète dans le contexte de la mucoviscidose représente une situation métabolique complexe, mais de nouvelles données mettent en lumière le rôle de CFTR dans l'insulino-sécrétion.

Classiquement, la mucoviscidose, entraîne la destruction des îlots pancréatiques, conduisant à une diminution de l'insulino-sécrétion. En parallèle à ce processus histologique, l'inflammation chronique, les infections et les traitements corticoïdes contribuent à l'insulino-

résistance, accentuant ainsi le déficit insulino-sécrétoire. Les données récentes soulignent le rôle central de ce déficit insulino-sécrétoire dans la physiopathologie du diabète lié à la mucoviscidose. En effet, il existe une évolution très précoce et progressive des anomalies de la tolérance au glucose, avec un tiers des patients présentant un diabète de la mucoviscidose dès l'âge de 20 ans, et deux tiers présentant une intolérance au glucose.

Ce déficit insulino-sécrétoire est associé à une diminution de l'effet incrétine lié à l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et à la dysfonction de la protéine membranaire CFTR. Des études récentes ont révélé une diminution de la sécrétion de GIP et de GLP-1 chez les patients atteints de mucoviscidose, entraînant des hyperglycémies postprandiales précoces pouvant être corrigées après un traitement par extrait pancréatique.

De plus, des travaux récents in vitro ont montré dans des modèles de cultures cellulaires que l'inhibition de la protéine CFTR était associée à une augmentation de l'apoptose cellulaire et à une diminution de l'insulino-sécrétion, résultant d'une altération de l'exocytose des granules d'insuline. En effet, la dysfonction de CFTR entraîne des modifications des échanges ioniques chlorés, responsables 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.

❖ **Atteinte hépatobiliaire [35,36]:**

Au niveau du foie, la protéine CFTR est exprimée spécifiquement sur les cholangiocytes qui bordent les canaux biliaires, et non sur les hépatocytes. La fonction de CFTR dans ce contexte est de diluer et d'alcaliniser la bile en favorisant la sortie d'eau et d'ions HCO_3^- . Le dysfonctionnement du canal CFTR entraîne une augmentation de la viscosité des sécrétions, pouvant entraîner une obstruction des voies hépatobiliaires. Cette obstruction peut conduire à une inflammation évoluant parfois vers la lésion caractéristique de la mucoviscidose, la cirrhose biliaire focale.

L'une des complications les plus redoutées de l'atteinte hépatobiliaire est l'hypertension portale, responsable de la formation de varices œsophagiennes. Certains patients atteints de mucoviscidose peuvent également présenter une involution de la vésicule biliaire, résultant d'une diminution de son activité. Chez certains malades seulement, cette anomalie s'associe à une prolifération néo-canalliculaire, un infiltrat inflammatoire chronique et une fibrose d'intensité variable.

La survenue de cette fibrose pourrait être expliquée par une altération de la composition biliaire, entraînant une obstruction des petits canaux. Cette obstruction induirait à son tour le relâchement de cytokines pro-inflammatoires, de facteurs de croissance et de peroxydation lipidique, ainsi que le recrutement de diverses cellules inflammatoires telles que les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes.

❖ Atteinte génitale :

Dans le tractus génital masculin, la protéine CFTR est présente au niveau du pôle apical des cellules épithéliales des cônes efférents, de l'épididyme, des canaux déférents et des vésicules séminales. Son rôle est crucial à divers égards dans la production quantitative et qualitative du sperme éjaculé, ainsi que dans l'équilibre hydroélectrolytique. À noter, la protéine CFTR est exprimée par les cellules de Sertoli, contribuant activement à l'équilibre homéostatique du fluide testiculaire, essentiel pour la maturation et la survie des spermatozoïdes.

À la lumière des connaissances actuelles sur les divers domaines fonctionnels de la protéine CFTR, plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être évoqués pour expliquer les conséquences des mutations du gène CFTR sur l'intégrité anatomique et fonctionnelle du tractus génital masculin :

- Altération du trafic intracellulaire entraînant 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 la composition électrolytique du liquide séminal.

- Phénomènes pro-apoptotiques excessifs et/ou inadaptés conduisant à une atrésie secondaire des voies séminales.
- Anomalies d'interactions du canal CFTR avec d'autres protéines membranaires, notamment les aquaporines-9, entraînant une diminution de la perméabilité des voies séminales à l'eau.

Jusqu'à présent, aucune corrélation n'a été établie entre le nombre et le type de mutations du gène CFTR et les atteintes du tractus génital masculin. Cependant, des études antérieures ont révélé une fréquence élevée de certaines mutations du gène CFTR chez des patients stériles présentant une azoospermie obstructive par ABCD.

Initialement, on pensait que l'anomalie du tractus génital masculin correspondait à une agénésie des canaux déférents, mais des examens anatomopathologiques ultérieurs ont montré que les canaux déférents étaient présents et histologiquement fonctionnels chez les fœtus atteints de mucoviscidose. Ainsi, l'absence observée des canaux déférents en cas de mutation du gène CFTR serait plutôt due à une atrésie secondaire débutant après la naissance, expliquée, entre autres, par des phénomènes proapoptotiques excessifs induits par la protéine CFTR mutée.

Chez la femme, le dysfonctionnement du canal CFTR peut entraîner 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, une anovulation peut être observée, similaire à la population normale.



DIAGNOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE



Le diagnostic de la mucoviscidose repose sur un large éventail des critères cliniques allant des manifestations respiratoires, digestive aux signes endocriniens présentés principalement par les signes d'atteinte pancréatique. Il s'appuie également sur des critères paracliniques, parmi lesquels le test à la sueur représente l'examen clé pour établir le diagnostic. Actuellement, il existe 3 formes de mucoviscidose :

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

Les données 1999 de l'Observatoire National de la Mucoviscidose estiment l'âge moyen au moment du diagnostic à 30 mois : la fibrose kystique est diagnostiquée dans 70% des cas avant l'âge d'un an, dans 86% des cas avant l'âge de 5 ans, dans 7% des cas à 10 ans et pour 3% des cas à l'âge adulte [34].

Les critères de diagnostic définitif de la mucoviscidose sont énumérés dans le tableau [35] :

TABLEAU I : CRITERES DIAGNOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE

<p>Présence d'au moins un des critères cliniques suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Organe présentant des symptômes constants de mucoviscidose (maladie sino-pulmonaire chronique, anomalies gastro intestinales et nutritionnelles caractéristiques, syndrome de perte de sel...) ✓ Fratries atteintes de mucoviscidose ✓ Résultat positif à la naissance (dépistage néonatal positif) 	<p>Tests montrant un dysfonctionnement de CFTR (au moins un) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dysfonctionnement du CFTR indiqué par des niveaux élevés dans l'analyse du chlore sudoral (sup à 60 mmol/l) dans deux tests. ✓ Différence de potentiel nasal compatible avec la mucoviscidose ✓ Présence de deux variants pathogènes de CFTR dans des allèles différents.
---	---

1. Les symptômes cliniques :

Ils sont représentés dans le tableau ci-dessous [36] :

TABLEAU II : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE- CRITERES VALIDES PAR LA CONFERENCE DE CONSENSUS DE LA CFF (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION [36]).

<p>1. Atteinte respiratoire chronique :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Infection : colonisation chronique par des agents pathogènes typiques : SA, HI, PA et Burkholderia cepacia b. Bronchite chronique : toux, expectoration mucopurulente c. Anomalies de la radiographie pulmonaire à type de bronchectasies, atélectasies, infiltrats, emphysème. d. Obstruction des voies aériennes caractérisées par un sifflement et une dyspnée expiratoire e. Polypose nasosinusienne ; anomalies radiologiques ou tomodensitométriques des sinus f. Hippocratisme digital
<p>2. Atteinte digestive et troubles nutritionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Intestins : iléus méconial (15%), obstruction intestinales distales, prolapsus rectal b. Pancréas : insuffisance pancréatique exocrine (85%) (douleurs abdominales, stéatorrhée), pancréatite chronique c. Foie : hépatopathie chronique à type de cirrhose biliaire focale ou multi lobulaire (clinique ou histologique) d. Retard de croissance, avec hypo protidémie, complication d'une carence en vitamines lipo-solubles
<p>3. Syndrome de perte de sel : sensibilité accru à la déshydratation, alcalose métabolique</p>

2. Le test de la sueur :

Le test de la sueur est le gold standard pour le diagnostic de la mucoviscidose. Ses indications sont multiples (tableau 4). Les progrès de la génétique ne l'ont pas remis en question, car il s'agit d'un des examens les plus sensibles en médecine. Il consiste à mesurer les concentrations en chlorures dans la sueur en trois étapes :

- Induction de la sueur par iontophorèse à la pilocarpine (stimulation cholinergique)
 - Prélèvement de la sueur
 - Et mesure de la concentration de chlore dans la sueur, exprimée en mmol/L.
- Principe du Test de la sueur (iontophorèse à la pilocarpine) [35] :

D'un point de vue physiologique, les ions chlorures présents dans les sécrétions sudorales subissent une réabsorption par les cellules épithéliales qui tapissent le canal glandulaire. Chez les patients atteints de mucoviscidose (CF), le dysfonctionnement du CFTR empêche cette réabsorption, entraînant des concentrations anormalement élevées de chlorures et de sodium à la surface de la peau (Gibson and Cooke, 1959). En conséquence, la sueur devient hypertonique, rendant les patients plus sensibles à la déshydratation. Le test décrit en 1956 par Gibson et Cooke, qui mesure les ions chlorures sudoraux, demeure aujourd'hui la norme de référence pour le diagnostic de la mucoviscidose. Ce test consiste à stimuler la sudation par iontophorèse à la pilocarpine, une molécule aux propriétés cholinergiques. Cette stimulation se réalise en appliquant un faible courant sur la peau, généralement sur la face interne de la cuisse, du bras ou du mollet, pour atteindre les glandes sudoripares. La sueur ainsi produite est recueillie soit sur un papier-buvard (pour un dosage titrimétrique, méthode référencée par Gibson et Cooke), soit dans un dispositif collecteur Macroduct ou Nanoduct (pour un dosage coulométrique basé sur la saturation d'une électrode d'argent par les ions chlorures de la sueur) [37].



FIGURE 13 : PROCEDURE DE TEST DE LA SUEUR PAR WESCOR MACRODUCT, STIMULATION ET COLLECTE DE LA SUEUR (IMAGE A DROITE) ET L'ANALYSE DE LA SUEUR (IMAGE A GAUCHE)

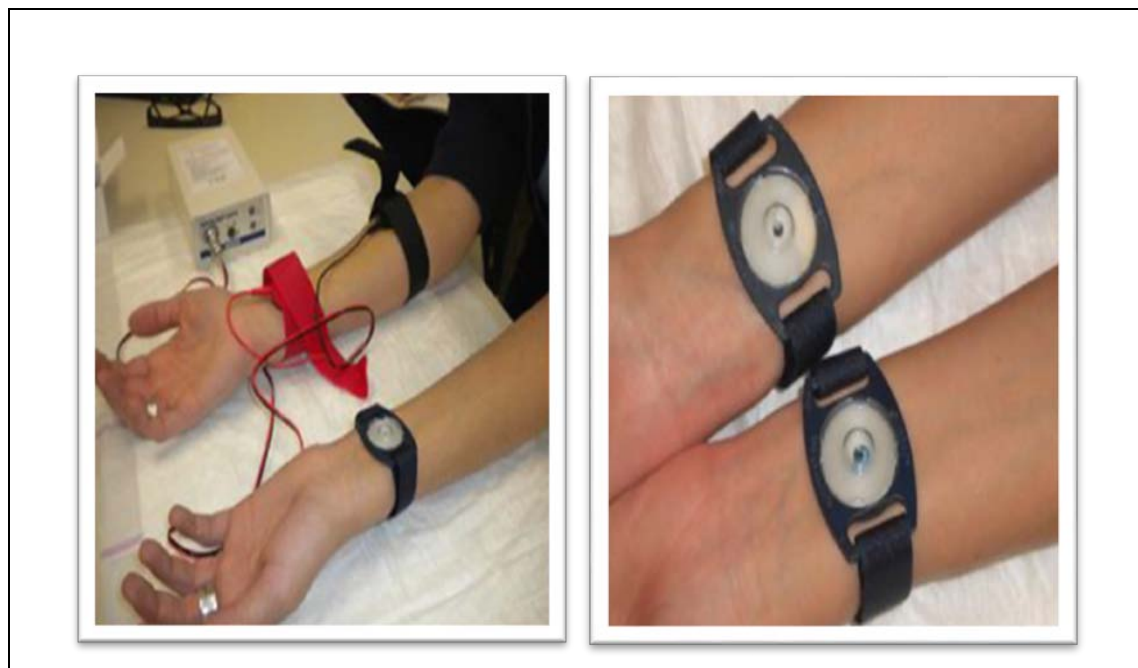


FIGURE 14 : LA TRANSPIRATION EST PROVOQUEE PAR IONTOPHORESE A LA PILOCARPINE PENDANT 10 MINUTES. LA SUEUR EST RECUEILLIE SUR DE LA GAZE OU – COMME LE MONTRE CETTE FIGURE – A L'AIDE D'UNE BOBINE MACRODUCT®, QUI PERMET DE VISUALISER FACILEMENT LA PROGRESSION DU RECUEIL DE LA SUEUR PAR LE COLORANT BLEU.

Ce test sera effectué chez les enfants dont le poids est d'au moins 3,5 kg et qui ont atteint l'âge de 15 jours, afin d'assurer une bonne réussite du test [37]. Une concentration normale en ions chlorure dans la sueur est généralement inférieure à 30 mmol/L, tandis qu'une valeur pathologique est définie comme étant supérieure à 60 mmol/L. Pour les résultats situés entre ces deux seuils, considérés comme intermédiaires ou "douteux" (tableau 3), il est recommandé de procéder à d'autres tests, tels que la recherche de mutations rares, ainsi qu'à un second test de la sueur entre 2 et 6 mois, suivi de tests réguliers tous les 6 à 12 mois [38]. Ce test, nécessitant un personnel qualifié et des installations spécialisées, demeure l'examen clé pour confirmer ou exclure le diagnostic de mucoviscidose [35].

TABLEAU III : INTERPRETATION 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 ⁻

Le test de la sueur présente une sensibilité de 83% et une spécificité de 98%, et seulement 2% des patients atteints de mucoviscidose montrent des résultats normaux au test de la sueur, ce qui correspond à des cas de mucoviscidose atypique caractérisés par des mutations à effet modéré. Les faux positifs peuvent résulter de facteurs techniques tels qu'une collecte de sueur insuffisante, l'évaporation ou un matériel contaminé, ainsi que de facteurs pathologiques tels que la déshydratation, l'eczéma, la malnutrition ou le pseudo-hypoaldostéronisme. Ces variations dépendent du manipulateur et de l'évaluation clinique [35].

- Causes d'erreur :

Faux positifs :

Outre les erreurs techniques (évaporation, manipulation incorrecte), les situations pathologiques énumérées dans le tableau ci-dessous peuvent conduire à un résultat faussement positif au test de la sueur.

Faux négatifs :

Les causes de faux négatifs sont les suivantes : erreur technique (quantité insuffisante de sueur, erreur de manipulation), œdème, 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 IV : SITUATIONS PATHOLOGIQUES ENTRAINANT UNE ELEVATION DE LA CONCENTRATION SUDORALE DU CHLORURE DE SODIUM

Maladies respiratoires aiguës Epiglottite Diphthérie Syndrome néphrotique Pneumopathie virale 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 Mycopolysaccharidose Hypogammaglobulinémie (IgG)
---	--	--

- En fonction du génotype :

Le résultat du test de la sueur demeure le même, indépendamment du génotype de l'enfant, que ce dernier soit homozygote pour delta-F508, hétérozygote pour delta-F508, ou non porteur de la mutation delta-F508. Des études telles que celle menée par Wilschanski et al. montrent des résultats similaires pour les mutations de type 1, 2, 3 et 5. Cependant, pour les mutations de type 4, on observe des niveaux de chlore sudoral plus bas. Il est important de noter que le test de la sueur ne permet pas d'identifier les individus hétérozygotes, même si les concentrations de chlore sont légèrement supérieures à la moyenne [34-36].

3. Mesure de la différence de potentiel nasal (DDP) :

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

La mesure de DDP a pour but d'évaluer le dysfonctionnement de la protéine CFTR. Elle est mesurée en plaçant des électrodes dans la cavité nasale et en comparant les voltages entre la ligne de base et l'administration d'amiloride pour bloquer le transport du sodium et après perfusion nasale avec une solution sans chlorure, telle que l'isoprotérénol, pour stimuler le transporteur de chlorure dépendant du CFTR. Il existe **une différence potentielle** chez les individus présentant des anomalies du CFTR au départ, qui diminue après l'administration d'amiloride et présente une réponse minimale à la perfusion de l'isoprotérénol sans chlorure [37]

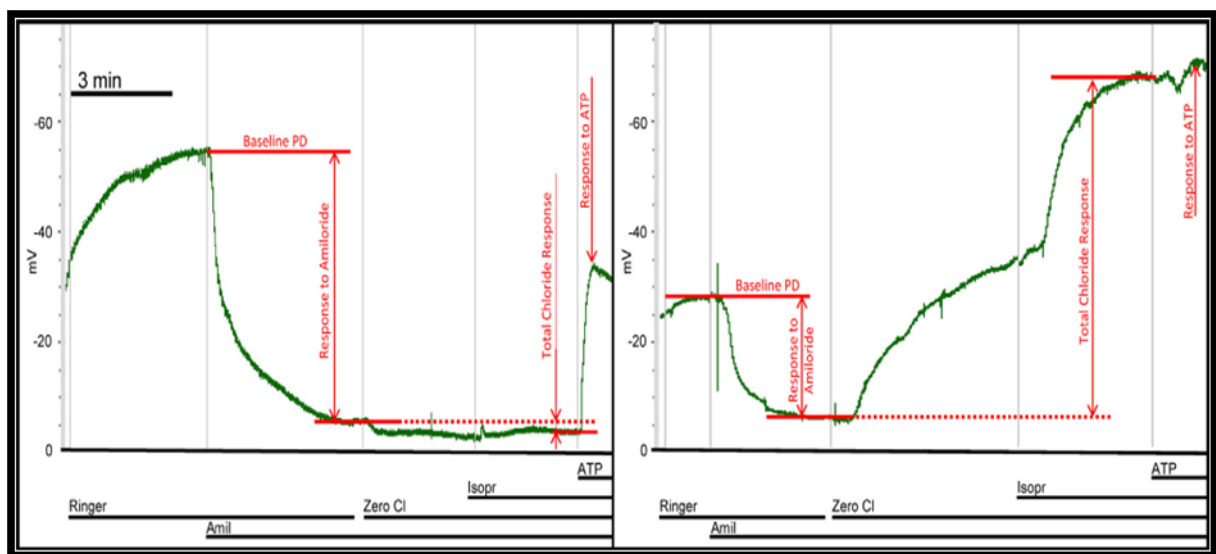


FIGURE 15 : TRACÉ DE LA DIFFÉRENCE DE POTENTIAL NASAL (DDP) CHEZ UN SUJET ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE (A GAUCHE) ET CHEZ UN TÉMOIN SAIN (A DROITE).

LA NPD DE BASE EST PLUS NÉGATIVE CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE QUE CHEZ LES SUJETS SAINS ; LORSQUE L'ON BLOQUE LE CANAL SODIQUÉ, LA VARIATION DE LA NPD EST PLUS IMPORTANTE CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE QUE CHEZ LES SUJETS SAINS ; LORSQU'ON STIMULE LE CANAL CHLO-

RURE CFTR A L'AIDE D'UNE SOLUTION DE CHLORURE ZERO ET D'ISOPROTERENOL, LA VARIATION DU POTENTIEL EST FAIBLE OU NULLE CHEZ LES SUJETS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE IMPORTANTE CHEZ LES SUJETS SAINS ; LORSQU'ON STIMULE LES CANAUX CHLORURE ALTERNATIFS A L'AIDE DE L'ATP, LES SUJETS ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE ET LES SUJETS SAINS PRESENTENT UNE VARIATION DU POTENTIEL PLUS NEGATIVE.[38]

4. Test à l'élastase fécale :

L'élastase-1 pancréatique est une protéase humaine spécifique synthétisée par les cellules acineuses. Elle est très stable et contrairement à la chymotrypsine fécale, l'élastase n'est pas affectée par un traitement enzymatique pancréatique exogène et correspond bien aux tests de la fonction pancréatique exocrine. La mesure de cette enzyme protéolytique dans les selles au moyen d'un test immuno-enzymatique (ELISA) est un test non invasif sensible, spécifique et relativement peu pénible [39].

Lors de l'apparition d'une malabsorption intestinale au cours de la mucoviscidose, il faut évaluer la fonction exocrine du pancréas en mesurant l'élastase fécale. Un faible taux d'élastase fécale (<200 ug/g de selles) suggère une insuffisance pancréatique et alors une malabsorption intestinale consécutive [35,40].

5. Diagnostic génotypique :

La biologie moléculaire a pour rôle essentiel d'aider au diagnostic lorsque des signes cliniques sont évocateurs de la mucoviscidose mais le test de la sueur est intermédiaire ou non réalisable.

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

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

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

Ce diagnostic est réalisé grâce à la technique d'amplification par PCR

(Polymérase Chain Reaction) d'un fragment génomique [41].



DEPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE



1. Dépistage prénatal : [42]

Il est basé actuellement sur des prélèvements de tissus fœtaux effectués de façon invasive, par l'effraction de la barrière placentaire. Ces actes sont associés à un risque de complications iatrogène, présentés principalement par les fausses-couches, dont le risque est variable selon l'expérience de l'opérateur, de 0,5 à 3%.

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

Si le DPN par l'analyse génétique est impossible (mutations non connues, absence d'informativité par analyse familiale indirecte), une amniocentèse peut être réalisée à 18 semaines pour dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique (Figure 16), Un taux normal permet d'éliminer une mucoviscidose. Un taux effondré peut correspondre à une mucoviscidose, mais aussi à une autre pathologie (faux-positif) telle qu'une affection virale, une trisomie 21, etc. Dans cette situation, un caryotype doit donc toujours être effectué.

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

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

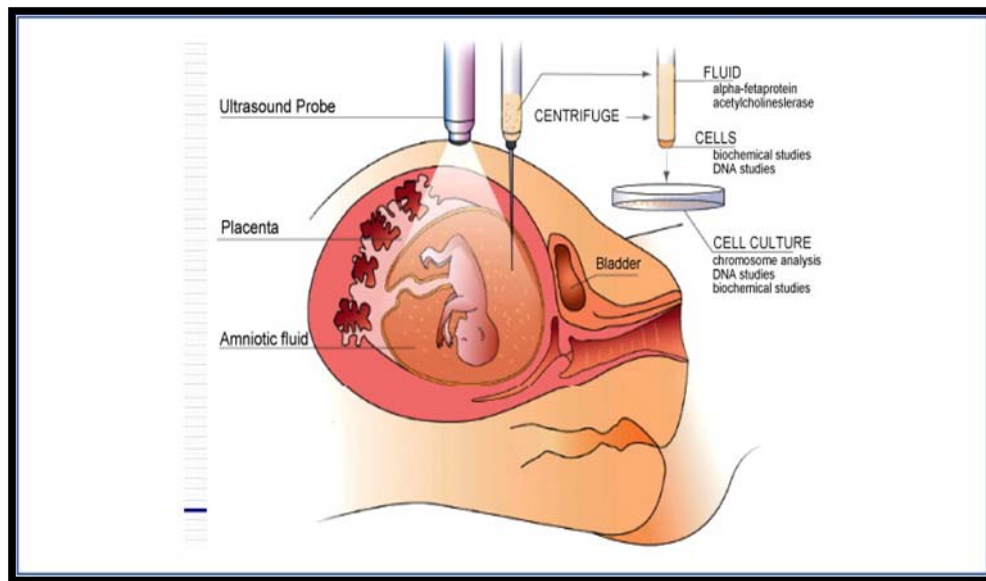


FIGURE 16 : LE PRELEVEMENT DE LIQUIDE AMNIOTIQUE (AMNIOCENTESE).

Les recherches qui visent la mise au point d'un diagnostic prénatal non invasif ont pour but d'éviter le risque de fausse-couche iatrogène associé aux méthodes invasives, prélèvement de villosités chorales et amniocentèse.

2. Dépistage néonatal :[43-45]

Différents éléments peuvent fréquemment amener à un dépistage de la mucoviscidose : des antécédents familiaux, une diarrhée chronique, un iléus méconial (IM) – ou obstruction intestinale à la naissance – un retard de croissance ou des symptômes respiratoires [43]

Depuis 2002 en France, un dépistage néonatal systématique est réalisé sur les nouveau-nés à J3 de vie. Ce dépistage consiste en la récupération d'une goutte de sang prélevée au niveau du talon à l'aide d'un papier buvard : c'est le **test de Guthrie**[44,45]. Dans ce prélèvement est dosée la trypsine immuno-réactive (ou TIR). Une élévation de la quantité de cette enzyme reflète une anomalie pancréatique, ayant lieu durant la vie fœtale ou dans les premiers mois de vie et pouvant être due à la mucoviscidose. Cette technique permet d'identifier près de 95 % des patients atteints de la maladie. Néanmoins, certains patients portent des variants génétiques de *CFTR* qui

ne provoquent pas d'insuffisance pancréatique et ne seront pas identifiés par ce dosage. De même, une TIR trop élevée peut être signe d'une pathologie autre que celle de la mucoviscidose.

Pour infirmer ou confirmer le diagnostic de mucoviscidose, une analyse génétique est réalisée avec l'accord parental grâce à une prise de sang permettant de rechercher les 29 variants génétiques les plus fréquents de *CFTR*.

Après cette analyse, plusieurs cas peuvent se présenter :

❖ **Deux variants pathogènes sont identifiés :**

Les parents et leur nouveau-né sont convoqués au sein du Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) le plus proche. Il en existe une trentaine en France. Sont alors établis une évaluation clinique et un test de la sueur.

❖ **Un seul variant pathogène est identifié :**

Le test de la sueur est réalisé s'il est positif, le diagnostic de la mucoviscidose est confirmé et on commence la prise en charge. Si le test de la sueur est dans les valeurs intermédiaires, le diagnostic dépend encore dans ce cas des données cliniques. Si le test de la sueur est négatif, le patient n'est pas considéré comme étant atteint de la mucoviscidose mais comme étant porteur d'un allèle pouvant transmettre la maladie à sa descendance. Cette information est donnée aux parents lors d'une consultation de conseil génétique.

❖ **Aucun variant pathogène n'est retrouvé :**

On réalise un deuxième dosage de la TIR à l'âge de 21 jours. Si elle est toujours élevée, le test de la sueur est réalisé et permet de conclure sur l'atteinte ou non de la mucoviscidose. Si les résultats du test ne sont pas formels ou dans les concentrations intermédiaires, le test devra être répété.

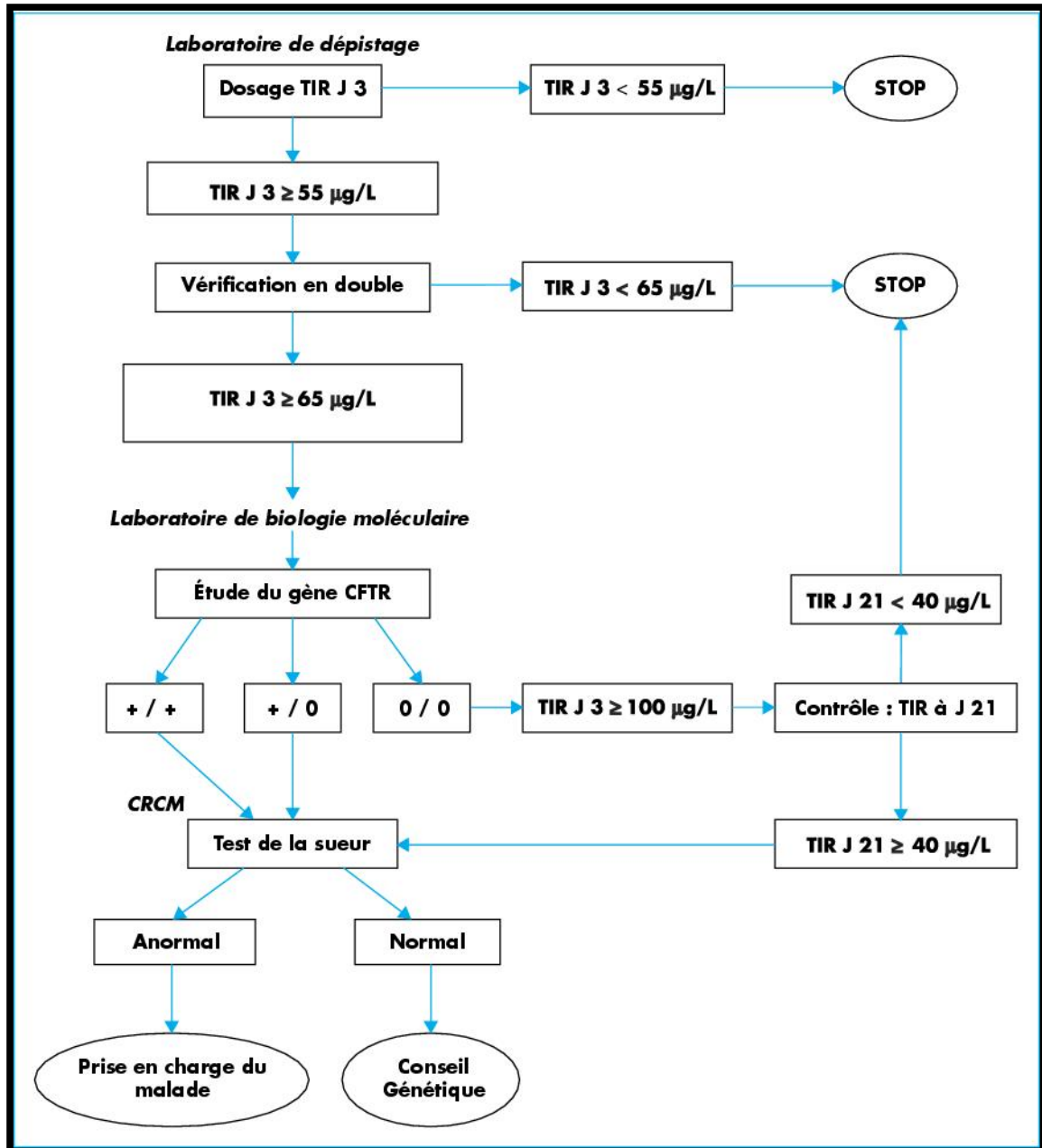


Figure 17 : Dépistage de la mucoviscidose : arbre décisionnel [46]

3. Dépistage généralisé des hétérozygotes :

Le dépistage des porteurs sains de la mucoviscidose implique la recherche de porteurs parmi les parents, ce qui permet d'évaluer le risque préconceptionnel ou pendant la grossesse [45]. Aux États-Unis, le dépistage des porteurs hétérozygotes est recommandé pour les couples

en projet d'avoir des enfants ou en début de grossesse, bien qu'aucun programme organisé n'ait été mis en place. En Australie, le test génétique n'est financé socialement qu'en présence d'antécédents familiaux, tandis qu'en France, il peut être réalisé après une consultation de conseil génétique [45].

Selon les directives du NIH, le dépistage devrait être effectué uniquement dans les pays où la population est hétérogène, et ce, à condition que des tests peu coûteux soient disponibles pour détecter correctement au moins 95 % des mutations responsables. À ce taux, 90 % des couples à risque d'avoir un enfant atteint pourraient être identifiés. Cependant, cette approche n'est actuellement réalisable que dans un nombre très restreint de populations, telles que les Juifs ashkénazes et la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, où la mucoviscidose résulte probablement d'un effet fondateur [43].



PATIENTS ET METHODES



1. Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de 10 cas de mucoviscidose colligés au service de pédiatrie A au CHU Mohammed IV de Marrakech, durant une période de 10 ans allant de Janvier 2013 jusqu'à Aout 2023.

2. Les critères d'inclusion

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

3. Sources de données

Les données ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients inclus.

4. Données analysées

Pour chaque patient, ont été relevées les données suivantes :

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

- Signes généraux.
- Signes physiques.

❖ Explorations paracliniques

Tous ces patients ont bénéficié :

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

❖ Délai et modalités du diagnostic

❖ La prise en charge thérapeutique

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

✚ L'état de santé respiratoire (a été évalué à l'aide des données suivantes) :

- Les signes fonctionnels respiratoires
- Statut microbiologique des prélèvements bronchiques
- La survenue de complication respiratoire

✚ L'état de santé nutritionnel (évalué selon les paramètres suivants) :

- Les données anthropométriques (poids et taille exprimés respectivement en kg et en cm)
- Insuffisance pancréatique exocrine (définie par la prise d'extraits pancréatiques)
- La qualité de l'alimentation du patient.

✚ La survie

5. Aspects éthiques :

Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.



RESULTATS/OBSERVATIONS



I. Observations cliniques :

1. Observation 1

❖ Identité :

Il s'agit de nourrisson N.Y, âgé de 7 mois, issu d'un mariage apparenté 1^{er} degré, benjamin d'une fratrie de 2, originaire et résident à Marrakech, ramediste.

❖ Motif d'hospitalisation : gêne respiratoire.

❖ Antécédents :

- Vacciné selon PNI.
- Retard de développement psychomoteur : pas de position assise même avec appui.
- Pas de notion d'atopie familiale.
- Pas de notion de tabagisme passif.
- Pas de contagé tuberculeux récent connu.
- Non connu vomisseur chronique.
- Notion d'atopie personnelle : eczéma + rhinite allergique.
- Présenté une BV à l'âge de 3 mois.
- 2^{ème} BV à l'âge de 5 mois nécessitant une hospitalisation pdt 15jrs, 3^{ème} épisode après 15jrs de sa sortie avec ré-hospitalisation.
- Patient garde toujours une toux entre les épisodes.

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 4 jours par l'installation d'une dyspnée expiratoire associée à une toux sèche + voix rauque sans autres signes associées notamment pas de vomissement ni de difficulté de tété. L'évolution a été marquée par l'aggravation de la gêne respiratoire avec apparition de cyanose péri buccale. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38-39° et de conservation de l'état général.

❖ Examen clinique :

✓ **Examen général :**

- Nourrisson conscient, stable sur le plan HD et respiratoire.
- Conjonctives normo colorées.
- FR : 68 cpm ; FC : 131 bpm ; SAO₂ : 89% l'air libre 95% sous 1L d'O₂ ; T° : 37,3
- PC : 40 cm (-3DS) ; poids : 4,8 kg (-3DS) ; Taille : 63cm (-3DS).
- TRC < 3s, pas de marbrures.
- Pli cutané pâteux.
- Pas de cyanose.

✓ **Examen pleuropulmonaire :**

- Thorax symétrique.
- Présence des signes de lutte respiratoire notamment : tirage sous costale et inter costal.
- Râles crépitants bilatéraux accentué à gauche, initialement sibilant avant la nébulisation.

✓ **Examen cardio-vasculaire :**

- Pas de signes d'insuffisance cardiaque

✓ **Examen abdominal :**

- Pas d'hépatomégalie.

✓ **Reste de l'examen clinique était sans particularités.**

❖ Conclusion clinique :

Il s'agit du nourrisson N.Y, âgé de 7 mois, issu d'un mariage apparenté 1^{er} degré ayant comme antécédant un retard psychomoteur, notion d'atopie personnelle (eczéma + rhinite allergique), 3 épisodes de BV. Qui présente il y a 4 jours une gêne respiratoire associée à une toux sèche + voix rauque ; L'évolution a été marquée par l'aggravation de la gêne respiratoire avec

apparition de cyanose. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38–39° et de conservation de l'état général et chez qui l'examen clinique objective :

- **Sur le plan général** : FR : 68 cpm , FC :131 bpm, SAO2 : 89% l'air libre 95% sous 1L d'O2 ,T° : 37,3 , PC : 40 cm (-3DS), poids : 4,8 kg (-3DS), taille : 63cm (-3DS) TRC< 3s avec pli cutané pâteux.
- **Sur le plan pleuropulmonaire** : présence de signes de lutte respiratoire notamment : tirage sous et inter costal avec des râles crépitants bilatéraux accentués à gauche.

❖ **Bilan :**

❖ Sur le plan biologique :

- ✓ Examen cyto-bactériologique des expectorations a montré un aspect trouble avec leucocytes rares et flore mixte.
- ✓ La NFS a montré : Hb : 11,7 g/dl ; Ht : 37,1% ; VGM : 69,1 ; TCMH : 21,8 ; CCMH : 31,5 ; GB : 10 780 ; Plq : 340000
- ✓ La fonction rénale :
 - Créat : 2
 - Urée : 0,11
- ✓ Bilan hépatique :
 - ASAT : 48 U/L
 - ALAT : 34 U/L
- ✓ CRP : 17,88
- ✓ Bilan de mucoviscidose
 - **Test de la sueur** : 166 mmol/l.
 - **Étude génétique** faite qui a montré la **mutation deltaF508 à l'état homozygote.**
 - ECBC : isolement de staphylocoque aureus sans autres germes
- ✓ BK crachats : absence de BAAR
- ✓ Sérologie VIH : négative
- ✓ TSHus : 2,15

✓ Ionogramme :

➤ Na+ : 138 K+ : ND Cl- : 99

❖ Sur le plan radiologique :

- La radiographie thoracique a montré une opacité hétérogène systématisée au niveau du lobe moyen droit triangulaire à base hilare avec présence d'opacité hilare.



Figure 18 : radiographie thoracique montrant une atteinte parenchymateuse

- La TDM thoracique a montré des foyers de condensation intra parenchymateuse associés à un verre dépoli et un épaississement des lignes septales évoquant en premier une origine infectieuse.
- L'échographie abdominale ne révélant pas d'anomalies.



Figure 19 : Echographie abdominale.

Le diagnostic de la mucoviscidose a été suspecté suite à ces critères clinique et paraclinique et confirmé par le test à la sueur qui était positif : 166 mmol/l et l'étude de mutation génétique qui a montré la mutation deltaF508 à l'état homozygote.

✚ Prise en charge du patient durant son hospitalisation au service

- Oxygénothérapie
- Ration de base : SG 500cc/24H + 1,5g NaCl + 0,5 g Ca²⁺+
- Nébulisation par B2 mimétique.
- Nébulisation par colistine
- ATB: Amox-acide clav 80 mg/kg/j , Avec relai ciprofloxacine 20mg/kg/j arrêté le 07/07
- Hydrocortisone 5 mg/kg/8h
- Kinésithérapie respiratoire 2 fois/jour

✚ Evolution

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

- Les signes de lutte respiratoire et les râles crépitants ont disparu à J62 d'hospitalisation
- Sevrage de l'oxygénothérapie à J68

- Persistance de l'encombrement bronchique et de la toux (patient continuait toujours ses séances de kinésithérapie respiratoire)
- Le patient fut sorti du service à j70 d'hospitalisation, sous ATB prophylactique avec rdv de 1 mois.

Après 1 mois (le 19/09/2019) : le patient était bien portant sur le plan respiratoire.

Sur le plan général : une alternance diarrhée/constipation avec retard staturo pondéral : poids : 6100 g (-3DS), taille : 66cm (-2,5DS), PC : 42,5 cm (-3DS).

La conduite à tenir était de le garder sous ATB prophylactique et RDV dans 1 mois.

Le 12/11/2019 : le patient a présenté un encombrement bronchique, otalgie avec otorrhée purulente gauche. Un examen otoscopique a été faite qui a objectivé une otite purulente à gauche. Le patient était hospitalisé au service et mis sous :

- Antibio prophylaxie.
- Kinésithérapie respiratoire.
- Vitamines liposolubles + alimentation hyperprotidique, hypercalorique et salée.

Le patient est décédé au début de la pandémie covid-19 dans un contexte de dénutrition.

2. Observation 2

❖ Identité :

Il s'agit de l'enfant B.A, âgé de 5 mois, issu d'un mariage non consanguin, benjamin d'une fratrie de trois, originaire et résident à Marrakech, mutualiste.

❖ Motif d'hospitalisation : détresse respiratoire.

❖ Antécédents :

- Grossesse bien suivie.
- Notion d'accouchement prématuré (à 32 SA).
- Accouchement par VB.
- Vacciné selon PNI.
- Sœur hospitalisée dans notre formation pour toux chronique fébrile+ diarrhée, elle est décédée à 3 ans et demi suite à une détresse respiratoire aigüe.
- Pas de notion d'atopie familiale/ personnelle.
- Pas de notion de tabagisme passif.
- Pas de contagé tuberculeux récent connu.

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 1 mois par l'installation d'une toux sèche chronique cyanosante sans notion de sueurs nocturnes, ni diarrhée avec aggravation il y'a 2 jours par une détresse respiratoire aigüe le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement chiffré à 300mg.

❖ Examen clinique :

✓ Examen général :

- Nourrisson réactif, gesticule spontanément.

- Conjonctives normo colorées.
 - FR : 38 cpm ; FC :125 bpm ; SAO2 : 87% l'air libre 98% sous 1L d'O2 ; T° : 36,3°C
 - Poids : 3kg500 (-3DS) ; Taille : 51cm (-3DS).
 - TRC < 3 sec, pas de marbrures.
 - Muguet buccal : palais et face interne de la joue.
 - Pas de signes de DHA
- ✓ **Examen pleuropulmonaire :**
- Thorax symétrique
 - Présence des signes de lutte respiratoire notamment : tirage sous costale
 - Râles crépitants bilatéraux diffus
- ✓ **Examen cardio-vasculaire :**
- Pas de signes d'insuffisance cardiaque.
- ✓ **Examen abdominal :**
- Pas d'hépatomégalie.
- ✓ **Le reste de l'examen clinique était sans particularités.**
- ❖ **Conclusion clinique :**

Il s'agit du nourrisson B.A, âgé de 5 mois ayant comme ATCDS : notion de prématurité (à 32SA), une sœur décédée pour détresse respiratoire aigüe suite à une toux chronique fébrile associée à une diarrhée et notion d'infections respiratoire à répétition. Il se présente pour toux sèche chronique cyanosante depuis 1 mois avec aggravation il y'a 2 jours par l'installation d'une détresse respiratoire aigüe. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement chiffré à 300mg, chez qui l'examen clinique objective : un nourrisson réactif, gesticule spontanément, conjonctives normocolorées. Eupnéique à FR :38 cpm ; Normocarde : FC ;125bpm Apyrétique T° : 36,8°C ; TRC < 3sec ; Retard staturo pondéral : Poids= 3kg500 (-3DS) ; Taille=51cm(-3DS) SaO2=98% sous 1L d'O2, muguet buccal au niveau du palais et face interne

de la joue, pas de signes de DHA. Sur le plan pleuropulmonaire : présence des râles crépitants bilatéraux avec un tirage sous costale.

❖ **Bilan :**

❖ Sur le plan biologique :

- ✓ Examen cytobactériologique des expectorations a montré un aspect trouble avec leucocytes rares et flore mixte.
- ✓ La NFS a montré : Hb : 10,2 g/dl ; Ht : 32,4% ; VGM : 79,4 ; TCMH : 25,0 ; CCMH : 31,5 ; GB : 30 490 ; GR : 4080 ; Plq : 284000
- ✓ La fonction rénale :
 - Créat : 2
 - Urée : 0,25
- ✓ CRP : 47
- ✓ Bilan de mucoviscidose
 - Test de la sueur : 80,00 mmol/l
 - Étude génétique : non faite
- ✓ Etude de la fonction exocrine du pancréas :
 - Elastase fécale : 336 ug/g
- ✓ Ionogramme :
 - Na⁺ : 139 K⁺ : 6,1 Cl⁻ : 100

❖ Sur le plan radiologique :

Une radiographie thoracique a été faite qui a montré :

- Un foyer de condensation parenchymateux du poumon droit avec multiples opacités nodulaires diffuse au niveau du poumon gauche
- Emoussement du CDS pleural droit

- Absence d'élargissement médiastinale avec silhouette cardio-médiastinale de contours réguliers.



Figure 20 : radiographie thoracique vue de face



Figure 21 : radiographie thoracique vue de profil

La prise en charge du patient durant son hospitalisation au service du 31/01/2020 au 03/03/2020 :

- Mise en condition, position demi assise
- Oxygénothérapie si besoin
- Nébulisation à la colistine.
- ATB probabiliste :
 - Fluconazol (6 mg/kg/j) + Bactrim (80mg/kg/j)
 - Ciprofloxacine 20 mg/kg/j pdt 15 jrs
- Kinésithérapie respiratoire

Evolution :

Le nourrisson a bien évolué sous antibiothérapie et kinésithérapie respiratoire :

- Persistance de la toux (patient continuait toujours ses séances de kinésithérapie respiratoire)
- Pour l'ATB : on a arrêté le Bactrim à j32 et on a commencé la josamycine.

3. Observation 3

❖ Identité :

Il s'agit du nourrisson M.K, âgée de 7 mois, issue d'un mariage non consanguin, benjamine d'une fratrie de deux, originaire et résidente à Safi.

❖ Motif d'hospitalisation : gêne respiratoire.

❖ Antécédents :

- Grossesse bien suivie, mené à terme.
- Accouchement par césarienne en milieu hospitalier.
- RCIU harmonieux.
- Allaitement maternel exclusif.
- Retard psychomoteur : elle ne peut pas tenir sa tête, et la position assise.
- Hypothyroïdie congénitale sous Levothyrox.
- Opérée en période néonatale pour ONN sur bouchon méconial.
- Notion de décès dans la fratrie : à l'âge de 5 mois sous le motif de toux chronique, bilan étiologique non complété.
- Anémie normochrome normocytaire il y a 2 mois non traitée.
- Notion de RGO et vomissements post prandiaux précoce depuis la naissance.
- Notion d'infection respiratoire à répétition : 3 épisodes.
- Pas de notion d'atopie personnelle familiale.
- Pas de notion de tabagisme passif.
- Pas de contagé tuberculeux récent connu.
- Pas de syndrome de pénétration.

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 15 jours par l'installation d'une toux productive sans rhinorrhée associée à une stagnation pondérale à 3 kg et des selles visqueuse sans autres signes associées notamment pas de cyanose ni de convulsion. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

❖ **Examen clinique :**

✓ **Examen général :**

- Nourrisson réactif, gesticule spontanément.
- Conjonctives peu colorées.
- FR : 60 cpm ; FC : 120 bpm ; SAO₂ : 90% l'air libre 98% sous 1L d'O₂ ;
T° : 37,7°C
- Poids : 3kg (-3DS) ; Taille : 55cm (-3DS) ; PC : 39 cm (-3DS)
- TRC < 3 sec, pas de marbrures
- Pas d'OMI
- Pas de signes de DHA
- Périmètre brachial : 10 cm
- Indice de Gomez : poids de patient/poids attendu = 0,35 (< 0,6) sévère.
- PB/PC = 0,25 dénutrition sévère.

✓ **Examen pleuropulmonaire :**

- Thorax symétrique.
- Signes de lutte respiratoire : tirage sous costal et sus sternal.
- Murmures vésiculaires bien perçus.
- Râles crépitants bilatéraux diffus.

✓ **Examen cardio-vasculaire :**

- Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

✓ **Examen abdominal :**

- Cicatrice d'incision transversale.
- Abdomen distendu.

- Pas d'hépatomégalie.

✓ Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

❖ Conclusion clinique :

Nourrisson M.K âgée de 7 mois ayant comme antécédents un décès dans la fratrie, ayant été opérée le 16/01/2018 pour ONN sur bouchon méconial, suivi pour une hypothyroïdie congénitale mis sous Levothyroxet une anémie qui présente depuis 15 jrs une toux avec gêne respiratoire.

L'examen somatique a objectivé : un nourrisson conscient, polypnéique à 60cpm, normo carde à 120bpm, T° :37,7°, avec un retard staturo pondéral. L'examen pleuropulmonaire note des SLR faite de tirage sous costal et tirage sus sternal. Le reste de l'examen était sans particularités.

❖ **Bilan**

- ✓ La NFS a montré : Hb : 8,5 g/dl ; Ht : 32,4% ; VGM : 108,3 ; TCMH : 33,9 ; CCMH : 31,7 ; GB : 10 760 ; Plq : 421000 → **Anémie normochrome macrocytaire**
- ✓ La fonction rénale :
 - Créat : 2
 - Urée : 0,11
- ✓ Bilan hépatique :
 - ASAT : 89 U/L
 - ALAT : 30 U/L
- ✓ CRP le (06/09/2018) : 1,34 ; le (12/09/2018) : 0,3
- ✓ Test rapide VIH : négatif
- ✓ **Test à la sueur** positif à 95 mmol/l
- ✓ Ionogramme sanguin : Na⁺ : 138 mmol/l ; K⁺ : 4,5 mmol/l ; Ca²⁺ : 91 mg/l
- ✓ Dosage TSH/T4 libre : 60 ug/l
- ✓ FT4 : 28



Figure 22 : radiographie thoracique vu de face montrant une distension thoracique

- ✓ La TDM thoracique a montré des foyers de condensation parenchymateux gauches d'origine probablement infectieuse.

Prise en charge thérapeutique :

- Oxygénothérapie.
- Kinésithérapie respiratoire
- Amox-acide clav
- Supplémentation par vitamines ADEK
- Nébulisation par B2 mimétique

4. Observation 4

❖ Identité :

Il s'agit de l'enfant A.H.B, âgé de 13 ans, fils unique issu d'un mariage non apparenté, originaire et résident à Agadir.

❖ Motif d'hospitalisation: toux productive chronique.

❖ Antécédents :

- RCIU (P :2,2 kg taille :49,5 PC : 32,5)
- Vaccinée selon le PNI
- Notion de décès dans la fratrie par IHC sur hépatite à CMV
- Pas de contage tuberculeux récent connu.
- Notion d'atopie familiale : mère allergique

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 7 ans par une rhinite avec toux sèche accentuée la nuit à l'effort sans hémoptysie ni d'expectorations, le patient avait consulté chez un médecin pédiatre qui lui a traité comme un asthme associé à une rhinite allergique et mis sous Ventoline plus ttt de fond, l'évolution de la symptomatologie a été marquée il y a 2 ans par l'aggravation de son état clinique malgré la bonne observance du traitement par l'apparition d'une toux productive de plus en plus tenace gênant l'activité avec bronchorrhée matinale, et notion d'infection respiratoire à répétition à type de dyspnée sifflante fébrile.

❖ Examen clinique :

✓ Examen général :

- Enfant conscient
- FR : 22 cpm ; FC : 84 bpm ; TA : 12/7 ; TRC<3s ; T° : 37,7°C
- Poids : 33 kg (-3DS) ; Taille : 141cm (-1DS)
- Conjonctives normocolorées
- Présence d'un hippocratisme digital

- Pas de cyanose
- Pas d'OMI
- ✓ **Examen pleuropulmonaire :**
 - Râles sibilants

❖ **Conclusion clinique :**

Il s'agit de l'enfant A.H.B, âgé de 13 ans, ayant comme ATCDs : notion d'atopie familiale (maman allergique), avec décès dans la fratrie à l'âge de 6 mois dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire sur cirrhose avec notion de diarrhée chronique. Admis dans notre formation pour toux productive chronique. Et chez qui l'examen clinique a objectivé un sifflement avec râles bronchiques et hippocratisme digitale plus hypotrophie reste de l'examen somatique et sans particulier.

Bilan :

- ✓ La NFS a montré : Hb : 13,3 g/dl ; Ht : 39,4% ; VGM : 78,2 ; TCMH : 26,6 ; CCMH : 34,0 ; GB : 8 380 ; Plq : 408000
- ✓ **Test à la sueur :** 78 mmol/l
- ✓ ECBC : isolement de PA sans autres germes
- ✓ Etude génétique faite : **gène non identifié**
- ✓ Immuno / sérologie :
 - IgG sérique : 17,58 g/l
 - IgM sérique : 1,82 g/l
 - IgA sérique : 2,20 g/l
 - IgE totale : 23 KU/l
- ✓ **EFR :** Syndrome obstructif global important avec un VEMS à 61%, non réversible sous B2 mimétique.
- ✓ **Tests cutanés allergologiques** positifs pour les pollens de graminées/olivier et pour les acariens et poils de chat et chien.

✓ **Radiographie thoracique** a montrée :

- Infiltration floconneuse diffuse au niveau des deux champs pulmonaires associée à quelques images micro-nodulaires.
- Aspect en faveur d'une pneumopathie.
- La silhouette cardio-médiastinale est d'aspect normal.
- Les culs-de-sac pleuraux sont libres.

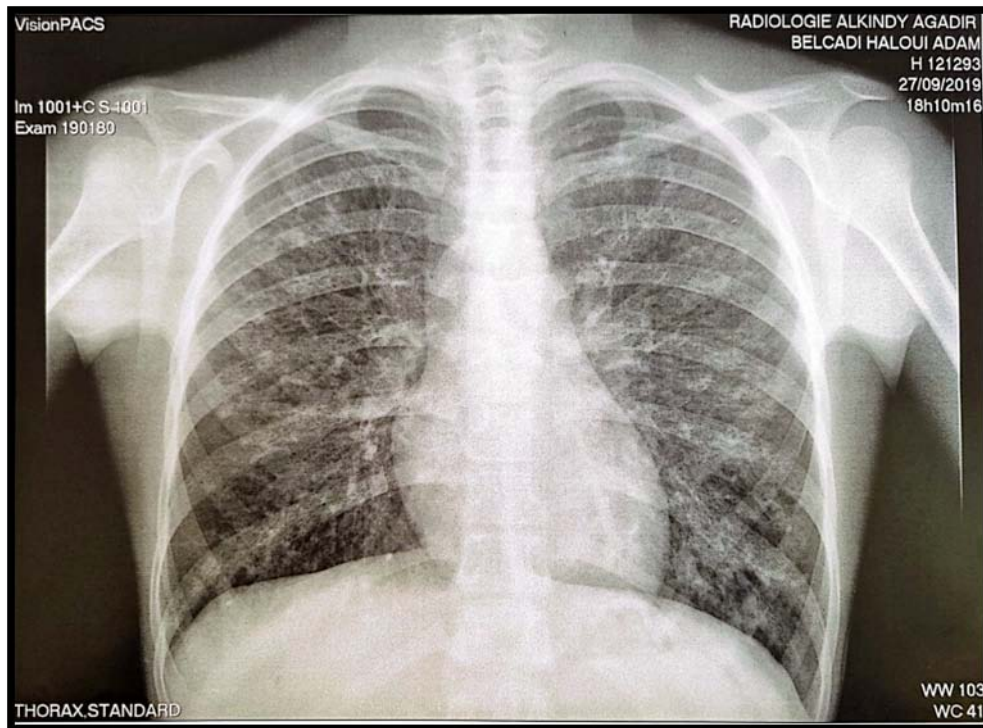


Figure 23 : radiographie thoracique de face

✓ **TDM thoracique** le 30/10/2017 :

Dilatations cylindriques diffuses des bronches dans les deux poumons prédominants au niveau de segment dorsal et apical du lobe supérieur et du lobe moyen à droite et au niveau du segment antéro-basal et du segment supérieur de la lingula du côté gauche.

Absence de foyer de condensation alvéolaire ou de trouble de ventilation.

Pas d'épanchement liquidien pleural. Pas de masse médiastinale pathologique ni d'adénopathie.

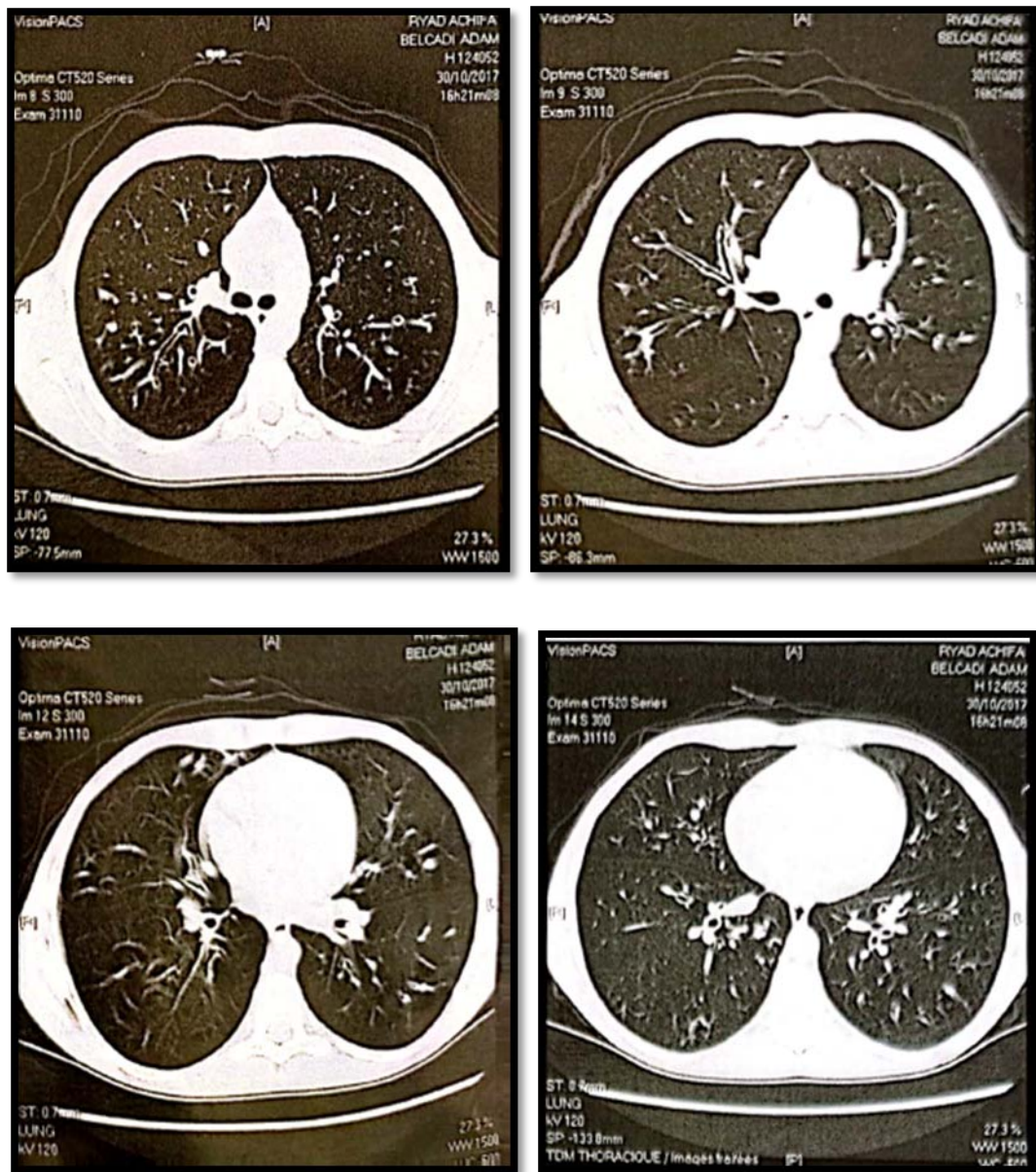


Figure 24 : scanner thoracique coupe transversale

✓ TDM thoracique le 14/10/2019 :

Majoration modérée des DDB cylindriques diffuses.

Apparition de multiples foyers d'impaction mucoïde des deux champs pulmonaires.

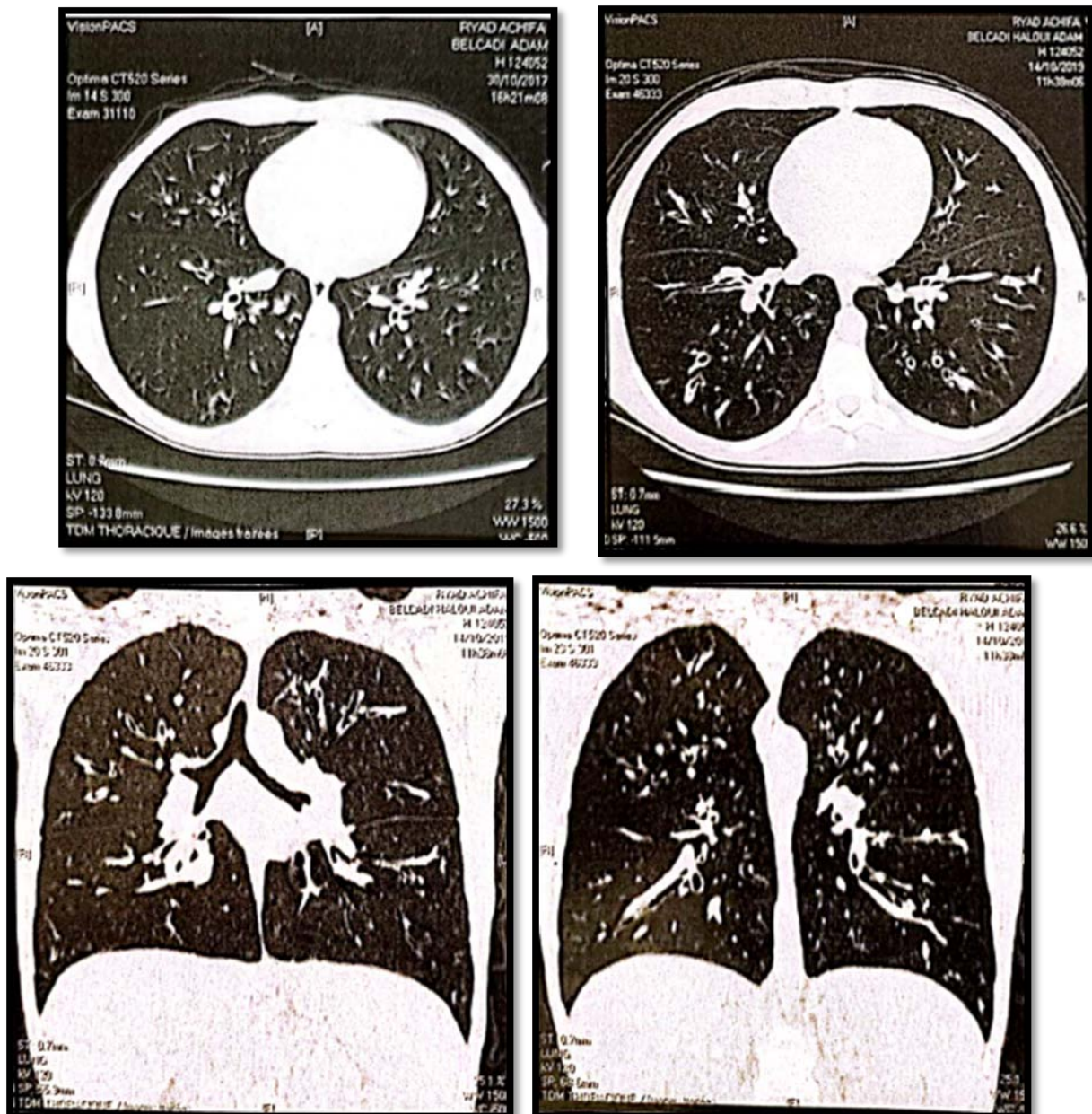


Figure 25 : scanner thoracique coupe transversale et frontale

- ✓ **Echo cœur** : pas de signes en faveur de cœur pulmonaire chronique.

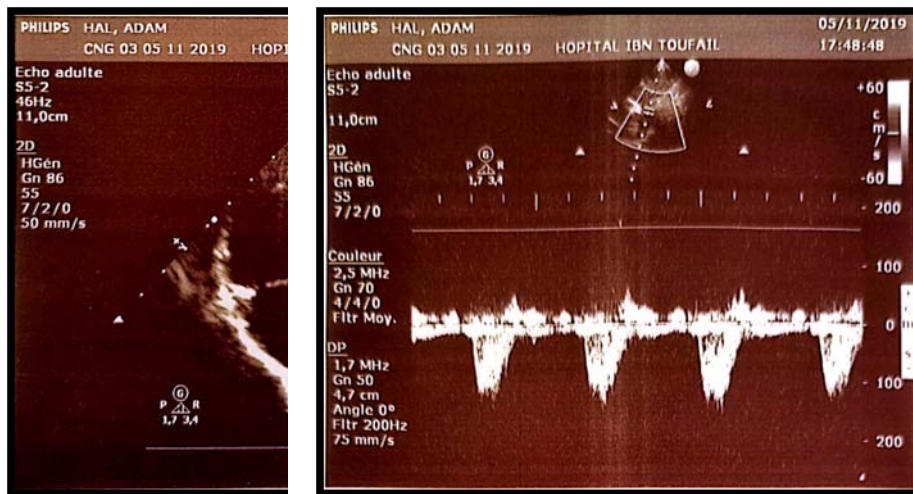


Figure 26 : images d'écho cardiographie

CAT :

- Hospitalisation.
- Supplémentation par les vitamines liposolubles (ADEK).
- Nébulisation par le sérum hypertonique 3%.
- Mettre sous genta + ceftriaxone relais par ciproxine et amikacine après identification du PA.
- Kinésithérapie respiratoire.
-

Evolution :

L'évolution a été marquée par l'amélioration de son état clinique :

- Disparition des râles au bout de 15 jrs d'hospitalisation.
- Persistance de la toux avec diminution de l'abondance des expectorations les sécrétions sont devenues claires.
- Apyrexie.

5. Observation 5

❖ Identité :

Il s'agit de la patiente F. L, âgée de 9 ans, 2^{ème} d'une fratrie de 3 enfants, issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degrés, résidente à Marrakech, mutualiste.

❖ Motif de consultation : toux productive chronique.

❖ Antécédents :

- Pas de contage tuberculeux récent.
- Pas de notion d'atopie dans la famille.
- Pas de cas similaires dans la famille.

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 4 ans par l'installation d'une fièvre + gêne respiratoire traitée comme pneumonie, l'évolution de la symptomatologie a été marqué par l'apparition des infections respiratoires à répétition avec notion de bronchorrhée matinale. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état générale.

❖ Examen clinique :

✓ **Examen général :**

- Enfant conscient.
- FR : 21 cpm ; FC : 91 bpm ; TA : 12/7 ; TRC < 3s ; SAO2 : ; T° : 37,7°C
- Poids : 20 kg (-2DS) ; Taille : 126 cm (-1DS).
- Conjonctives normocolorées.
- Présence d'hippocratisme digital.
- Pas de cyanose.
- Pas d'OMI.

✓ **Examen pleuropulmonaire et somatique : normal**

❖ Conclusion clinique :

Fille âgée de 9 ans, issue d'un mariage consanguin sans antécédents pathologiques particuliers, qui se présente pour toux productive chronique avec bronchorrhée matinale, et chez qui l'examen somatique était sans particularités.

Bilan :

- ✓ La NFS a montré : Hb : 14,1 g/dl ; Ht : 39,4% ; VGM : 88,86 ; TCMH : 26,6 ; CCMH : 34,64 ; GB : 7 200 ; Plq : 267103
- ✓ **Test à la sueur** : 79,1 mmol/l
- ✓ Etude génétique faite : **gène non identifié**
- ✓ Dosage des IG : igG : 9,69 g/l ; IgA : 1,11g/l ; IgM : 0,99g/l → Normal
- ✓ Electrophorèse des protéines sériques : dosage normal.
- ✓ Test HIV : non fait
- ✓ ECBC : isolement de **Pseudomonas aeruginosa + Staphylocoque aureus.**
- ✓ **Radiographie thoracique** : montre une distension thoracique et un foyer alvéolaire du lobe moyen

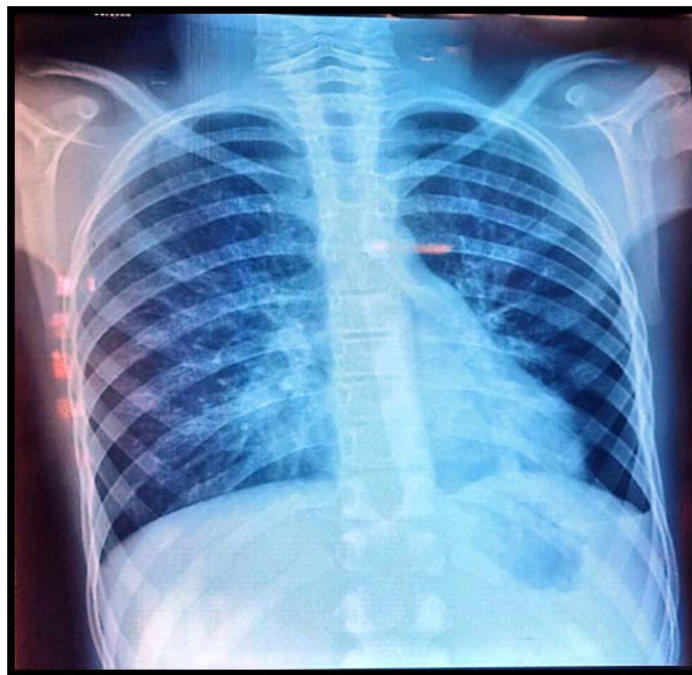


Figure 27 : radiographie thoracique vue de face montrant une atteinte parenchymateuse

✓ **Scanner thoracique :**

Foyers de DDB éparses et bilatéraux compliqués d'atélectasie rétractiles du Fowler droit et de la Lingula, et de piégeage aérien en rapport avec une bronchopathie chronique.

✓ **Echo cœur :**

- CIA grade II de 5,9 mm avec minishunt G-D
- Pas d'HTAP



Figure 28 : échocoeur de la patiente F.Z

Sur le plan thérapeutique

La patiente a été mis sous macrolides + C3G avec schéma d'hydratation et kinésithérapie respiratoire. Relais par ciproxine et amikacine.

Evolution :

Bonne, disparition de la bronchorrhée matinale dans 15 jrs de son hospitalisation avec persistance de la toux.

La patiente était déclarée sortante à J30 d'hospitalisation.

6. Observation 6 :

❖ Identité :

Il s'agit du patient C.A, âgé de 7 ans, benjamin d'une fratrie de 4, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, originaire et résident à Essmara, mutualiste.

❖ Motif de consultation : toux chronique + diarrhée

❖ Antécédents :

- Vacciné selon PNI
- Diarrhée grasseuse depuis la naissance.
- Détresse respiratoire à répétition avec une dyspnée sifflante.
- Pas de cas similaire dans la famille.

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à la naissance par l'installation d'une dyspnée sifflante à répétition qui s'améliore sous traitement de fond d'asthme associé à une diarrhée grasseuse, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffrée.

❖ Examen clinique :

✓ Examen général :

- Enfant conscient, stable sur le plan respiratoire.
- Eupnéique à 28cpm ; FC : 91 bpm ; TA : 11/06 ; SAO2 : 98% ; T° : 37,7°C

- Poids : 15 kg (-2DS) ; Taille : 100cm (-3DS)
- Présence d'un hippocratisme digital
- ✓ **Examen pleuropulmonaire :**
 - Thorax symétrique, polypnée
 - Pas de râles à l'auscultation
 - Vibrations vocales bien transmises, murmures vésiculaires bien perçus
- ✓ **Le reste de l'examen clinique était sans particularités.**

❖ **Conclusion clinique :**

Fille âgée de 6 ans, notion de mariage consanguin de 1^{er} degré, une détresse respiratoire à répétition avec respiration sifflante traitée comme asthme par traitement de fond avec une diarrhée graisseuse à la naissance, admis dans notre formation pour toux productive+ la persistance de la diarrhée. Et chez qui l'examen clinique a objectivé un retard staturo-pondéral avec la présence d'un hippocratisme digital. Reste de l'examen clinique était sans particularité.

Bilan :

- ✓ La NFS a montré : Hb : 11,4 g/dl ; Ht : 32,5% ; VGM : 81,0 ; TCMH : 28,4 ; CCMH : 35,1 ; GB : 10450 ; Plq : 412000
- ✓ **1^{er} Test à la sueur :** 132 mmol/l ; **2^{ème} test à la sueur :** 96 mmol/l
- ✓ **Elastase fécale :** 0,9 ug/g de selles
- ✓ 25 hydroxy-vitamine D totale (D2+D3) : 9,8 ng/ml
- ✓ Calcium : 92 mg/l
- ✓ Ferritine : 17,76 ng/ml
- ✓ CRP : 41 mg/l
- ✓ **Radiographie thoracique de face :** syndrome alvéolaire diffus.
- ✓ **Scanner thoracique :**
 - Il existe une seule DDB localisée kystique

- Le syndrome alvéolaire et interstitiel.
- ✓ **Echocoeur** : normale.
- ✓ **EFR** : Trouble ventilatoire mixte réversible sous bêta-2 mimétique avec un VEMS à 65%.

Prise en charge thérapeutique :

- Hospitalisation
- Supplémentation vitaminée (ADEK) Vit A 50000 UI (1 capsule/semaine) pdt 6mois, Vit D uvedose 100000 UI (1 amp/mois)
- Nébulisation par sérum hypertonique 3%
- Mettre sous extrais pancréatique : Créon 25000 (1 gellule fois 5/j au début des repas pdt 6 mois.
- ATB prophylactique : Azithromycine 250 mg (1cp/j) pdt 3 jours/ semaine pdt 6 mois.
- Régime hypercalorique et hyperprotidique et salé.
- Kinésithérapie respiratoire

Evolution :

Bonne, les sécrétions sont devenus clairs

Amélioration de la diarrhée graisseuse sous les extraits pancréatique

7. Observation 7

❖ Identité :

Il s'agit de l'enfant O.E.E, âgé de 7 ans, issu d'un mariage non apparenté, benjamin d'une fratrie de 2, originaire et résident à Marrakech, mutualiste.

❖ Motif d'hospitalisation: toux productive + diarrhée graisseuse.

❖ Antécédents :

- Pas de décès dans la fratrie.
- Diarrhée graisseuse depuis l'âge de 4 mois.
- Stagnation pondérale depuis l'âge de 4 mois : 7 Kg.
- Infection respiratoire à répétition depuis 4 ans.
- Diagnostiqué initialement pour asthme à l'âge de 2 ans mis sous ttt de fond sans amélioration.
- Tuberculose pulmonaire il y a 1 an avec bilan positif mis sous traitement pdt 6 mois

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 4 mois par l'installation d'une toux productive avec diarrhée graisseuse sans autres signes associés notamment pas de vomissements. Le tous évoluant dans un contexte d'apyrexie avec une stagnation pondérale.

Examen clinique :

✓ **Examen général :**

- Enfant conscient
- FR : 23 cpm ; FC : 88 bpm ; TA : 12/7 ; TRC < 3s ; SAO₂ : 98 à l'air ambiant ; T° : 37,1°C ;
- Poids : 22 kg (-1DS) ; Taille : 125cm (-1DS)
- Conjonctives normocolorées.
- Pas d'hippocratisme digital.
- Pas de cyanose.
- Pas d'OMI.

✓ **Examen pleuropulmonaire :**

- Thorax symétrique.
- Pas de râles sibilants.
- Pas de signes de lutte.
- Pas de matité ni tympanisme.
- Mv bien perçus, VV bien transmises.

✓ **Le reste de l'examen clinique était sans particularités.**

❖ **Conclusion clinique :**

Il s'agit de l'enfant O.E.E, âgé de 7 ans, ayant comme ATCD une diarrhée graisseuse associée à une stagnation pondérale depuis l'âge de 4 mois avec notion d'infections respiratoire à répétition. Admis pour toux productive avec persistance de la diarrhée graisseuse, chez qui l'examen clinique est sans particularités.

Bilan :

- ✓ **Test à la sueur** : 1^{er} était à 97,50 mmol/l et le 2^{ème} à 76 mmol/l
- ✓ **Etude génétique** faite qui a montré la **mutation deltaF508 à l'état homozygote**.
- ✓ **EFR** : syndrome mixte (TV obstructif associé à une TV restrictif) VEMS à 69% réversible sous B2 mimétique
- ✓ **Radiographie thoracique** : qui montre une opacité réticulonodulaire au niveau para hilaire bilatéral non systématisée avec des opacités micronodulaires éparses au niveau des deux champs pulmonaires.



Figure 29 : radiographie thoracique de face

- ✓ **Scanner thoracique** : DDB bilatérale.

Prise en charge thérapeutique :

- Hospitalisation
- Supplémentation vitaminée (ADEK)
 - Vit A 50000 UI (1 capsule/semaine) pdt 6mois
 - Vit D uvedose 100000 UI (1 amp/mois)
- Nébulisation par sérum hypertonique 3%
- Mis sous extrais pancréatique : créon 25000 (1 gellule fois 5/j au début des repas pdt 6 mois.
- ATB prophylactique : Azithromycine 250 mg (1cp/j) pdt 3 jours/ semaine pdt 6 mois.
- Kinésithérapie respiratoire.

8. Observation 8

❖ Identité :

Il s'agit de l'enfant E.M.T, âgé de 14 ans, issu d'un mariage non consanguin, aîné d'une fratrie de 5, originaire et résident à Marrakech, mutualiste.

❖ Motif d'hospitalisation: toux productive chronique.

❖ Antécédents .:

- Prématuré à 36 SA.
- Poids de naissance : 1kg500.
- Vaccinée selon le PNI.
- Infections respiratoires à répétition.
- Décès dans la fratrie à l'âge de 3 mois pour néphropathie (non documentée).
- Pas d'atopie personnelle ou familiale.
- Pas de contagé tuberculeux récent connu.
- Opéré en 2020 pour hydrocèle.
- Pas de tabagisme passif.

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 3 ans par l'installation progressive d'une toux productive émétisante diurne et nocturne provoqué par l'effort avec bronchorrhée matinale associé à une dyspnée, une diarrhée glaireuse. La symptomatologie s'est aggravée il y a 1 semaine par l'augmentation de l'abondance et changement de l'aspect des expectorations (verdâtres). Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et de conservation de l'état général.

❖ Examen clinique :

✓ **Examen général :**

- Patient conscient.
- Conjonctives normo-colorées.
- T° : 37,3 ; FR : 28 cpm ; FC : 90 bpm ; SaO₂ : 93% ; TRC < 3sec BU : négative
- Hippocratismes digitaux.
- Pas de signes de déshydratation.
- Poids = 33kg (-3DS) ; Taille = 157 cm (-1DS).

✓ **Examen pleuropulmonaire :**

- Râles ronflants basithoraciques bilatéraux à l'auscultation.

✓ **Le reste de l'examen clinique était sans particularités.**

❖ Conclusion clinique :

Il s'agit de l'enfant E.M.T, âgé de 14 ans, ayant comme ATCD des infections respiratoires et angines à répétition, opéré en 2020 pour hydrocèle, notion de décès dans la fratrie à l'âge de 3 mois pour néphropathie (non documenté), qui se présente pour une toux productive

d'installation progressive émétisante diurne et nocturne provoqué par l'effort avec bronchorrhée matinale évoluant depuis l'âge de 3 ans associé à une dyspnée et une diarrhée glaireuse. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée. A l'examen un hippocratisme digital, un retard staturo-pondéral et des râles ronflant basithoracique bilatéraux à l'auscultation.

Bilan :

- ✓ NFS : Hb : 11,2 g/dl ; VGM : 68,3 ; TCMH : 21,7 ; GB : 13280 ; Plq : 535000 ; PNN : 9830
 - ✓ CRP : 21,74 mg/l
 - ✓ Vit D : 10,8
 - ✓ Ferritine : 28,51 mg/l
 - ✓ **ECBC** : aspect : trouble
- Culture positive à pseudomonas aeruginosa
- ✓ **Test à la sueur** : 1^{er} 118 mmol/l le 2^{ème} 96 mmol/l
 - ✓ **Elastase fécale** : 0,3 ug/gS (très effondrée)
 - ✓ Recherche de BAAR : absence de BAAR en 3 prélèvements
 - ✓ Sérologie VIH : négative
 - ✓ Immuno /sérologie :
 - IgE totale : 36,4
 - IgG totale : 19,25
 - IgA totale : 4,76
 - IgM totale : 1,31
 - ✓ **Radiographie thoracique** : montre une atteinte parenchymateuse bilatérale avec des opacités micronodulaires au niveau hilair bilatéral
 - ✓ **Scanner thoracique** : DDB diffus bilatérales prédominante au niveau des lobes supérieurs avec impaction mucoïde.
 - ✓ **Echocoeur** : sans anomalies.

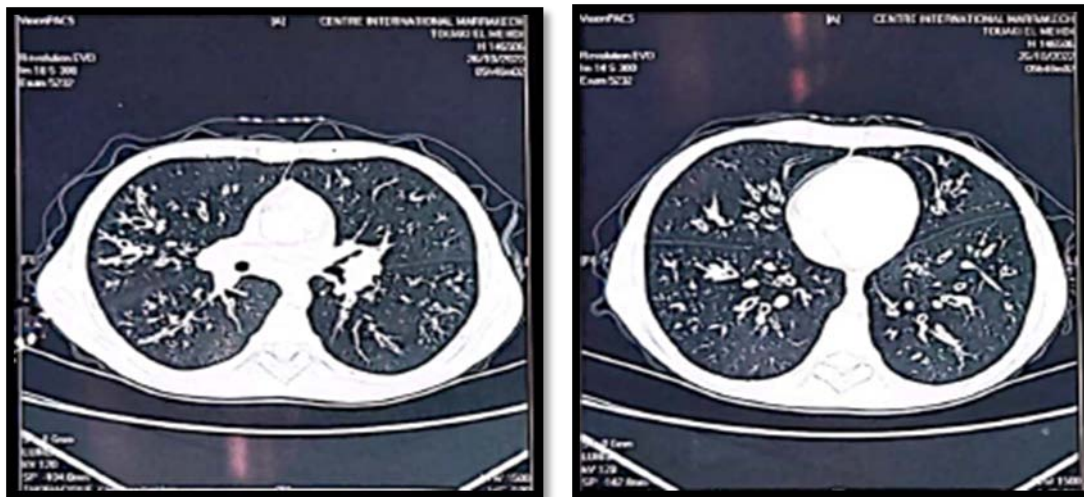


Figure 30 : coupes scanographiques du thorax fenêtre parenchymateuse montrant la DDB diffus bilatérales

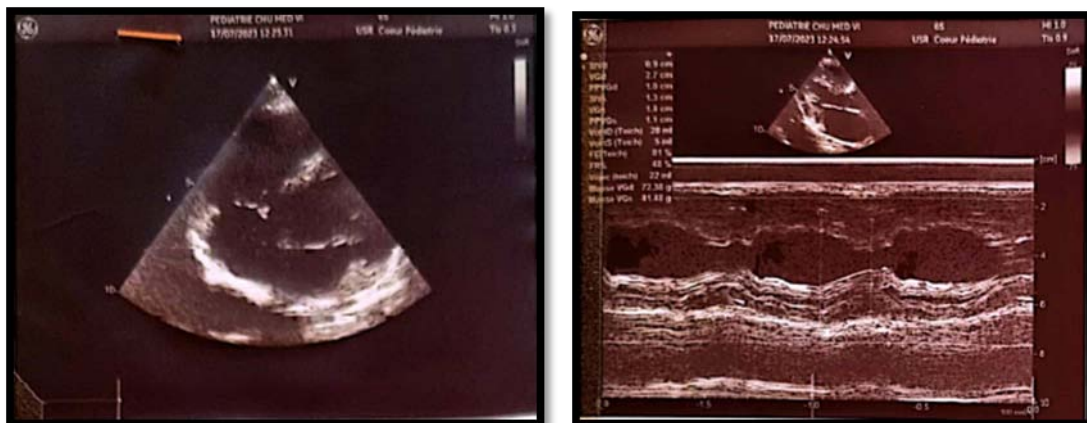


Figure 31 : échocardiographie doppler couleur

PEC :

- Ceftazidime 150 mg/kg/j + amikacine 15 mg/kg/j
- Paracétamol 15 mg/kg/6h si fièvre

- Supplémentation vitaminée (ADEK) Vit A 50000 UI (1 capsule/semaine) pdt 6mois
- Vit D uvedose 100000 UI (1 amp/mois)
- Nébulisation par sérum hypertonique 3%
- Mettre sous extrais pancréatique : Créon 25000 (1 gellule fois 5/j au début des repas pdt 6 mois.
- Kinésithérapie respiratoire.

Evolution bonne

- Amélioration de la détresse respiratoire
- Pas de sécrétions

9. Observation 9

❖ Identité :

Il s'agit de la patiente S.E.K, âgée de 9 ans, issue d'un mariage non consanguin, benjamine d'une fratrie de 4, originaire et résidente à Kalaa Essraghna, mutualiste.

❖ Motif d'hospitalisation: toux productive aggravée avec augmentation du volume des bronchorrhée matinales.

❖ Antécédents :

- Prématuré à 32 semaines (poids de naissance : 1700 g).
- Vaccinée selon le PNI.
- Notion d'asphyxie périnatal.
- Notion de décès dans la fratrie à J2 de vie par cyanose.
- Bon développement psychomoteur.
- Patiente opérée pour appendicectomie il y a 8 mois.
- Amygdalectomie depuis 2 ans.
- Déjà hospitalisée au service pour DDB sur suspicion de mucoviscidose depuis 2018.
- Pas de syndrome de pénétration.
- Pas de tabagisme passif
- Pas de contagé tuberculeux récent connu.
- Notion d'atopie familiale (sœur : asthme).

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 5 ans avec l'installation d'une toux productive et d'une bronchorrhée matinale, accompagnées de vomissements, de sueurs nocturnes, le tout évo-

luant dans un contexte de fièvre intermittente non chiffrée et d'AEG faite d'amaigrissement non chiffré. Le diagnostic de bronchite chronique (DDB) a été retenu, compliqué par une mucoviscidose probable. Le premier test à la sueur réalisé le 26/09/18 était positif à 87 mmol/l, tandis que le deuxième test le 30/04/18 était négatif à 53 mmol/l. Elle a été mise sous traitement de fond, nébulisation de Ventoline, paracétamol pour la fièvre et antibiothérapie.

L'évolution de la symptomatologie a été marquée par l'amélioration de son état clinique, avec la disparition de la toux productive et une diminution des bronchorrhées matinales. Après 5 ans, la patiente a été admise au service pour une aggravation de la toux productive, associée à une augmentation du volume des bronchorrhées matinales et un changement de leur coloration de clair à verdâtre, avec des vomissements et des sueurs nocturnes. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

❖ **Examen clinique :**

✓ **Examen général :**

- Patiente consciente.
- T° : 37,3 ; FR : 27 cpm ; FC : 100 bpm ; SaO2 : 98% ; BU : négative
- Pas d'hippocratisme digital.
- Pas de signes de déshydratation.
- Poids = 33kg (+3DS) ; Taille = 137 cm (+1DS)

✓ **Examen pleuropulmonaire :**

- Thorax symétrique
- Pas de SLR
- VV bien transmises
- MV bien perçus

➤ Pas de râles à l'auscultation

✓ Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

❖ Conclusion clinique :

Il s'agit de la patiente S.E.K, âgé de 9 ans, ayant comme ATCD décès dans la fratrie, hospitalisée au service pour DDB sur suspicion de mucoviscidose depuis 2018, qui se présente au pour toux productive avec augmentation de volume des bronchorrhée matinales qui sont devenues ver-dâtres et chez qui l'examen clinique est sans particularités.

Bilan :

- ✓ NFS : Hb : 13,8 g/dl ; VGM : 77,2 ; TCMH : 28,6 ; CCMH : 37.0 ; GB : 6610 ; Plq : 374000 ; PNN : 3210
- ✓ CRP : 5 mg/l
- ✓ Sérologie HIV : négative
- ✓ **1er Test à la sueur** : 87 mmol/l ; **2ème test à la sueur** : 79 mmol/l
- ✓ **Elastase fécale** : 15 ug/g
- ✓ Radiographie thoracique : montre quelques infiltrats au niveau des deux parenchymes pulmonaires.
- ✓ **Scanner thoracique** :DDB diffus bilatérales prédominante au niveau des lobes supérieur et postérieur avec impaction mucoïde.
- ✓ **EFR** :Trouble ventilatoire obstructif réversible sous bêta-2 mimétique chez le cas 9 avec VEMS à 67%.

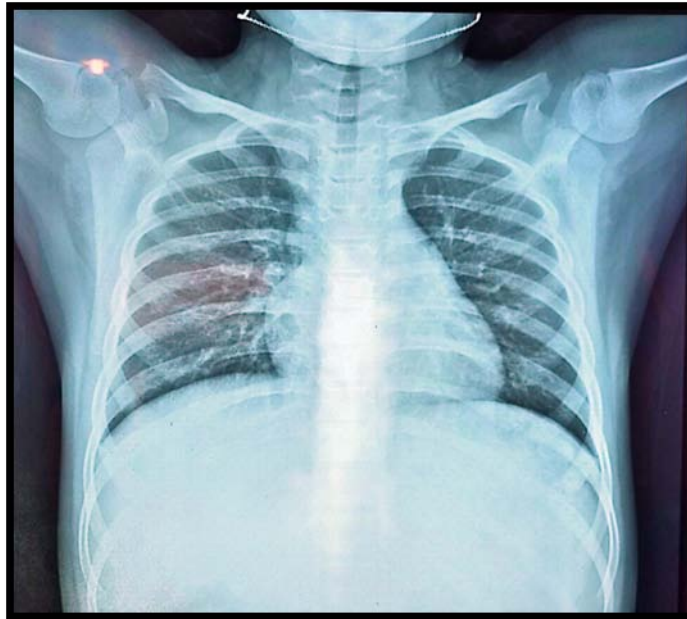


Figure 32 : radiographie thoracique vue de face

PEC :

La patiente était sous :

- Céftazidime 150 mg/kg/j
- Amikacine 15mg/kg/j
- Supplémentation vitaminée (ADEK) Vit A 50000 UI (1 capsule/semaine) pdt 6mois
- Vit D uvedose 100000 UI (1 amp/mois)
- Nébulisation par sérum hypertonique 3%
- B2 mimétique en nébulisation
- Mis sous extrais pancréatique : Créon 25000 (1 gellule fois 5/j au début des repas pdt 6 mois.
- Paracétamol si fièvre.
- Kinésithérapie respiratoire.

10. Observation 10 :

❖ Identité :

Il s'agit de la fille E.H,K âgée de 3 ans et 6 mois issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degrés, la 2^{ème} d'une fratrie de 3 originaire et résidente à Marrakech, mutualiste.

❖ Motif de consultation : toux productive associée à une gêne respiratoire

❖ Antécédents :

- Notion de décès dans la fratrie par infection respiratoire à répétition
- Notion d'infections respiratoires à répétition
- Pas de notion de contagé tuberculeux récent
- Pas de syndrome de pénétration
- Pas de notion de tabagisme passif

❖ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 1 mois par l'installation d'une toux grasse associée à un encombrement bronchique et une respiration sifflante avec une diarrhée grasseuse, le tous évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

Examen clinique :

✓ Examen général :

- Patiente consciente,
- Polypnéique à 31 cpm ; FC : 94 bpm ; TA : 11/06 ; SAO2 : 96% air libre ; T° : 37,7°C
- Poids : 13 kg (-2DS) ; Taille : 93 cm (-3DS).
- Pas d'hippocratisme digital.

➤ Pas de cyanose.

➤ Pas d'OMI.

✓ **Examen pleuropulmonaire :**

➤ Thorax symétrique, polypnée.

➤ Tirage intercostal.

➤ Râles crépitants bilatéraux.

✓ **Le reste de l'examen clinique est sans particularités.**

❖ **Conclusion clinique :**

Fille âgée de 3 ans et 6 mois, ayant comme antécédant un décès dans la fratrie par infection respiratoire, notion d'infection respiratoire à répétition qui se présente pour toux grasse associée à un encombrement bronchique et sifflement avec diarrhée grasseuse et chez qui l'examen clinique objective un retard staturo pondéral avec des signes respiratoires faites d'une polypnée, tirage intercostal et des râles crépitants.

Bilan :

✓ La NFS : Hb : 11,4 g/dl ; Ht : 34,7% ; VGM : 71,0 ; TCMH : 23,3 ; CCMH : 32,9 ; GB : 8770 ; Plq : 798000

✓ **Test à la sueur :** 1^{er} à 93,2 mmol/l et le 2^{ème} à 84 mmol/l

✓ **Elastase fécale :** 15 ug/gS

✓ **ECBC :** culture positive à Staphylocoque Auréus + Pseudomonas Aeruginosa.

✓ **Scanner thoracique :**

– Foyers de DDB cylindriques à paroi épaisses visible au niveau du lobe moyen, Fowler droit et en postéro basal gauche.

- Aspect en mosaïque du parenchyme pulmonaire avec dilatation de quelques vaisseaux au niveau postéro basal droit.

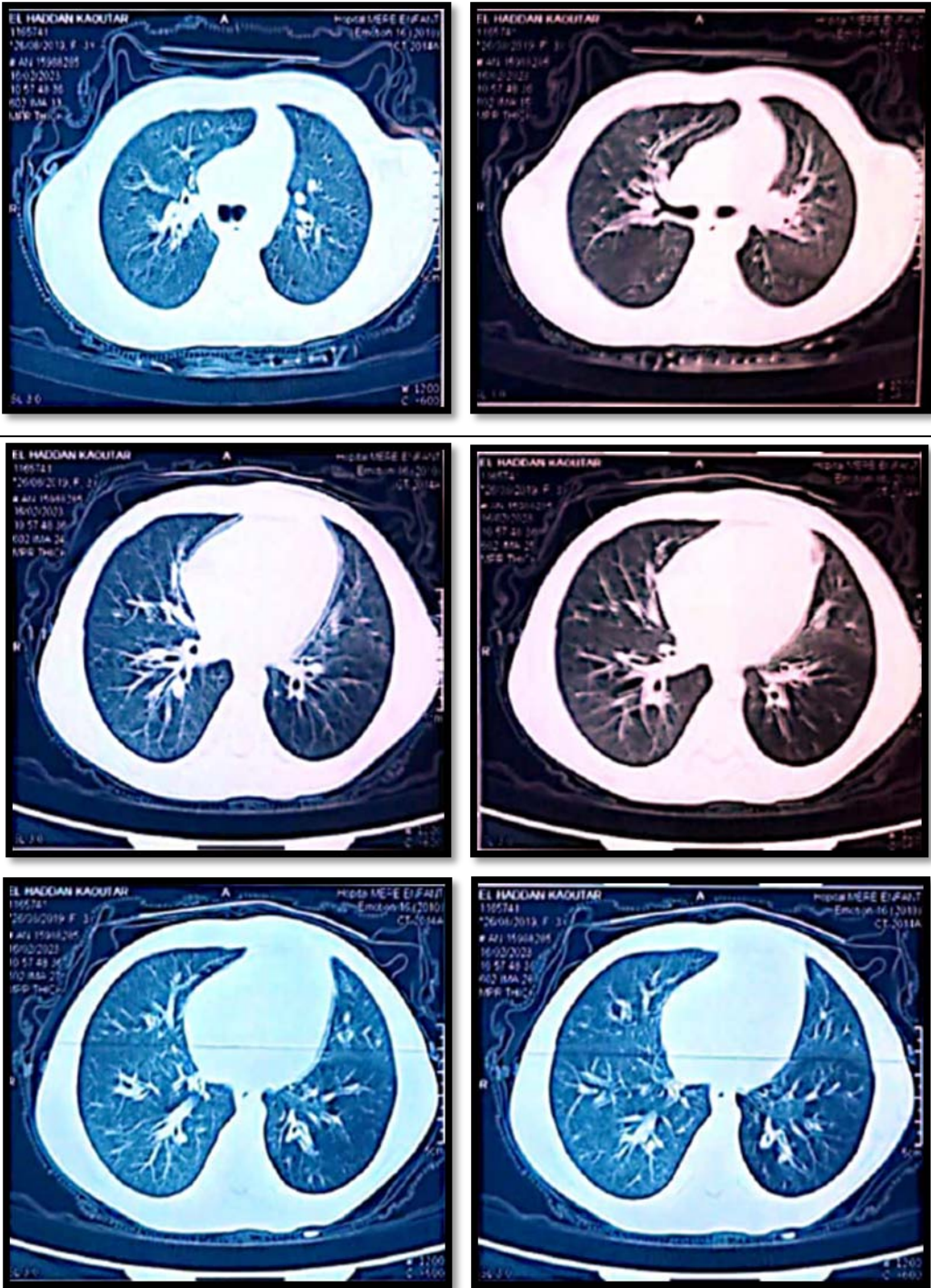


Figure 33 : images TDM thoracique

PEC :

La patiente était sous :

- Extraits pancréatique Créon 5000 UI
- Vitaminothérapie liposoluble
- Régime hyper protidique et salé
- Kinésithérapie respiratoire

Evolution :

L'évolution a été marquée par une amélioration de la symptomatologie digestive (disparition de la diarrhée grasseuse) et respiratoire (amélioration de la toux grasse).

II. Analyse des observations :

1. Données épidémiologiques :

a. L'âge :

S'étend de 5 mois à 14 ans avec un âge moyen de 6,25 ans.

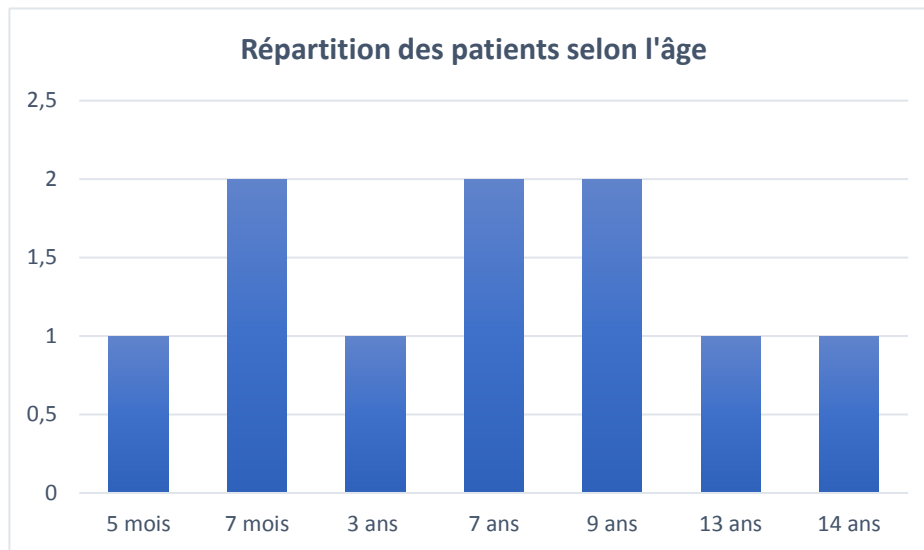


Figure 34 : répartition des patients selon l'âge.

b. Sexe :

Le sexe ratio est de 1,5 avec 6 garçons et 4 filles.

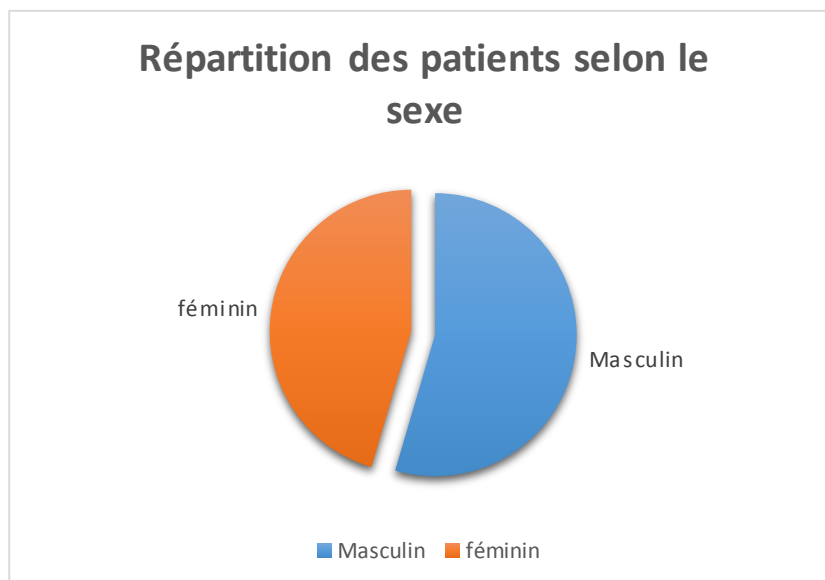


Figure 35 : répartition des patients selon le sexe

c. Origine :

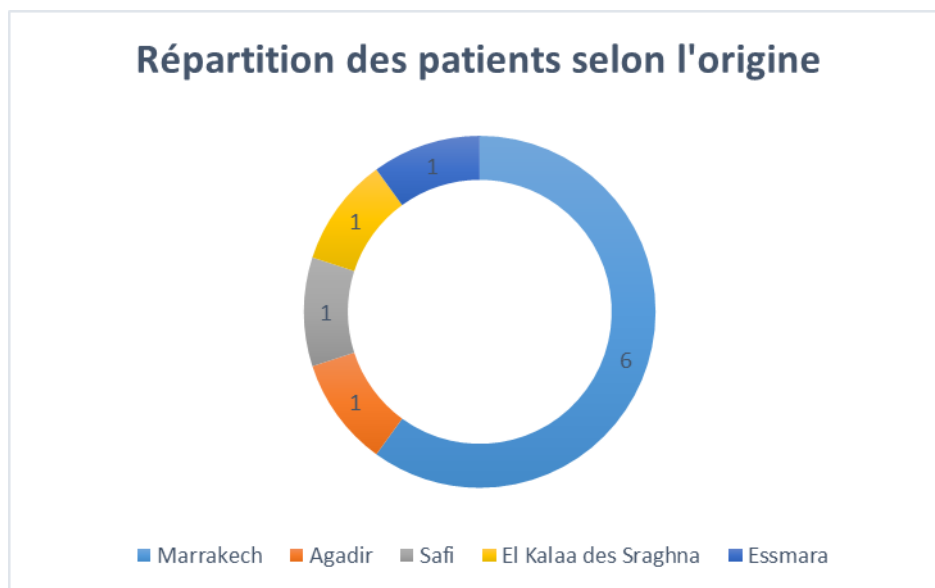


Figure 36 : répartition des patients selon l'origine

2. Antécédents :

a. La consanguinité :

4 patients ont des parents consanguins de premier degré et les 6 autres n'ont pas de notion de consanguinité.

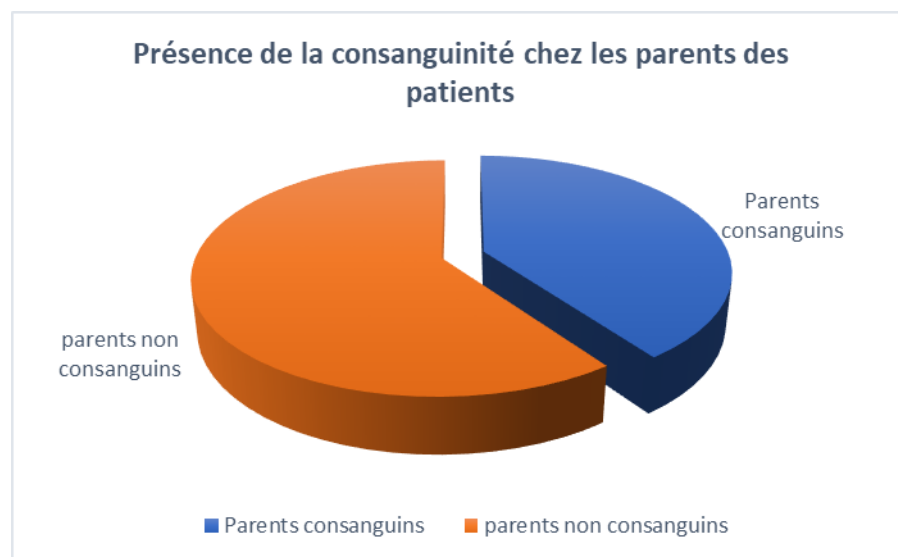


Figure 37 : Présence de la consanguinité chez les parents des patients

b. Antécédents personnels :

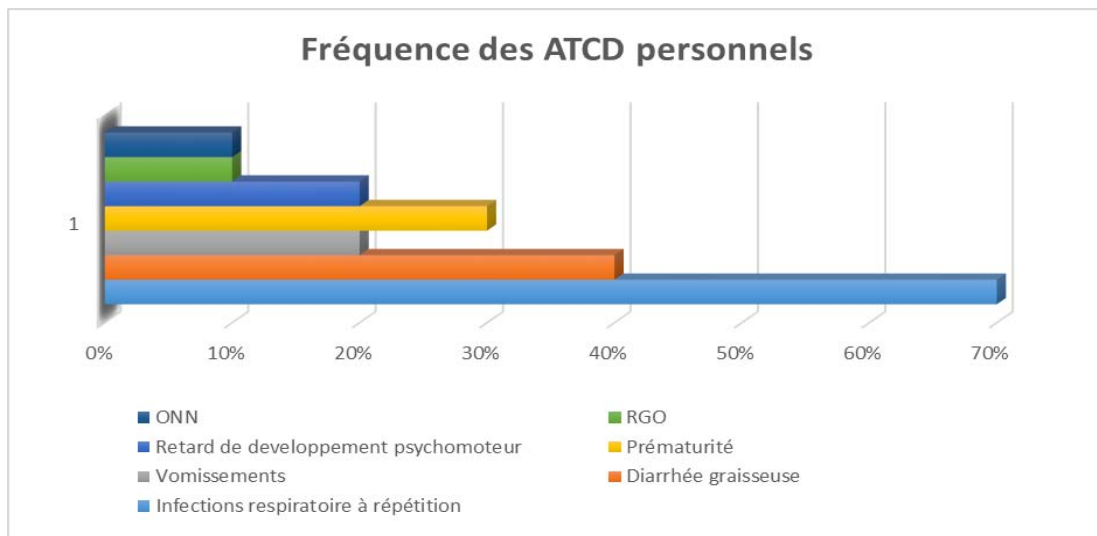


Figure 38 : fréquence des ATCD personnels

On note que les infections respiratoires à répétition représentent l'antécédent le plus fréquent suivies par la notion de prématurité, et la diarrhée. Alors qu'on a observé l'antécédent d'occlusion néonatale sur bouchon méconial chez un seul patient.

3. Signes cliniques :

a. Motif de consultation :

Tous nos patients ont consulté pour des signes respiratoires dont la toux grasse est le motif le plus fréquent (80%) suivie de la gêne respiratoire chez 5 patients soit (50%).

Tableau V : fréquence des motifs de consultation de nos patients

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10	%
<i>Toux grasse chronique</i>	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	80%
<i>Gêne respiratoire</i>	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	50%

b. Les signes fonctionnels :

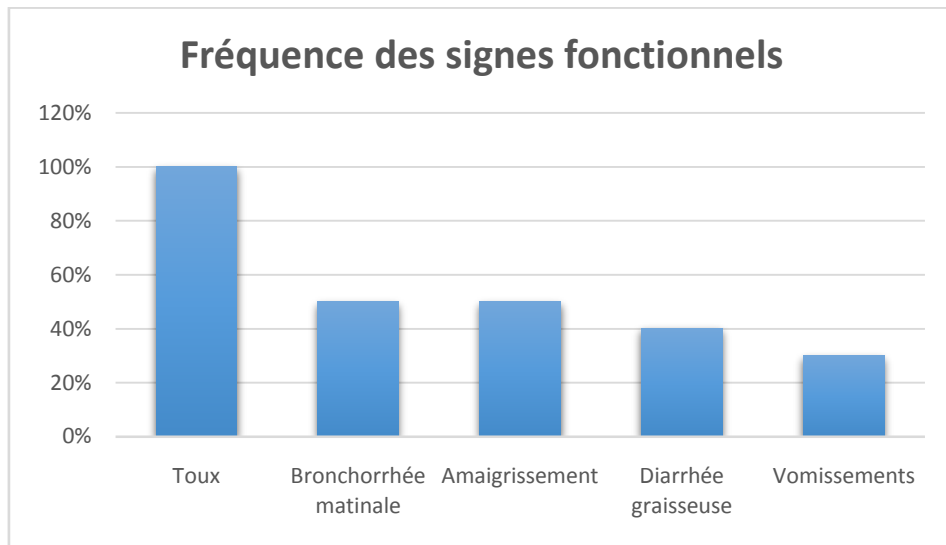


Figure 39 : Fréquence des signes fonctionnels

La toux était présente chez tous nos patients associés ou non à une bronchorrhée matinale, amaigrissement, vomissements ou une diarrhée grasseuse.

c. Signes généraux :

9 patients soit (90%) avaient soit un retard de croissance pondéral (4 patients) ou staturopondéral (5 patients). L'hippocratisme digital était observé chez 4 patients soit (40%). On a noté l'apparition d'une fièvre au cours de l'hospitalisation chez 6 enfants (60%).

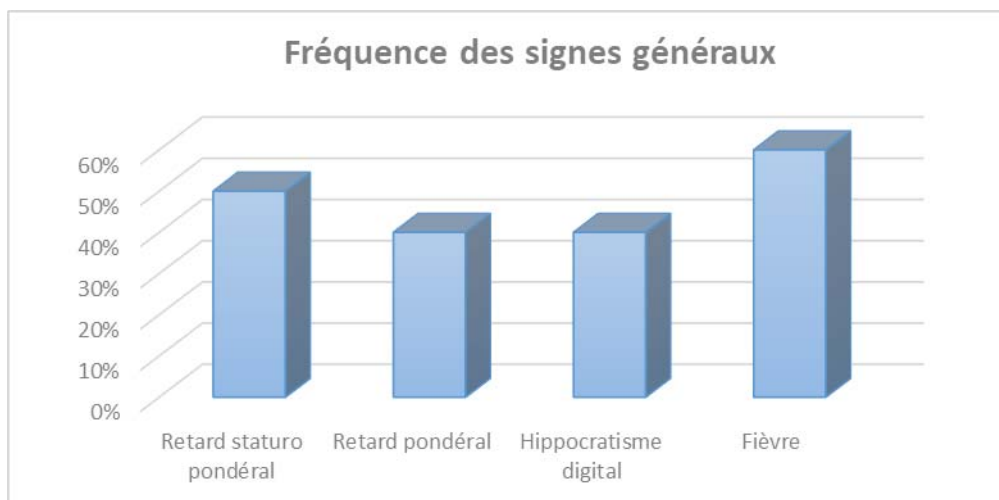


Figure 40 : Fréquence des signes généraux

d. Signes physiques :

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

4. Signes biologiques :

a. Test de la sueur :

Le test à la sueur a été réalisé chez tous les patients de notre série. Il a été renouvelé chez 5 patients, et il s'est révélé positif dans tous les cas, avec une médiane de la concentration de chlore sudoral à 94,1 mmol/l et des valeurs extrêmes variant de 60 à 166 mmol/l.

Tableau VI : Test de la sueur réalisés chez nos patients

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas10
Test de la sueur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Valeur en mmol/l	1 ^{er} :166 2 ^{ème} : -	1 ^{er} :60 2 ^{ème} :-	1 ^{er} :95 2 ^{ème} :-	1 ^{er} :78 2 ^{ème} : -	1 ^{er} :79,1 2 ^{ème} :-	1 ^{er} :132 2 ^{ème} :96	1 ^{er} :97,50 2 ^{ème} : 76	1 ^{er} :118 2 ^{ème} : 102	1 ^{er} :87 2 ^{ème} : 79	1 ^{er} :93,2 2 ^{ème} :84

b. Elastase fécale :

L'élastase fécale était demandée chez les patients présentant des signes digestifs pour évaluer l'intégrité de la fonction pancréatique exocrine. Sur les 6 patients ayant manifesté des symptômes digestifs en association avec des manifestations respiratoires, 5 patients avaient une élastase fécale diminuée et normale chez un seul patient.

Tableau VII : élastase fécale chez nos patients

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Elastase fécale	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+
Valeur en µg/g	-	-	336	-	-	0,9	0,4	0,3	25	15

c. Etude génétique :

L'étude génétique a été réalisée chez 4 enfants : cas 1, cas 4, cas 5 et cas 7. La mutation delta F508 à l'état homozygote a été identifiée chez les cas 1 et 7, tandis que le gène n'était pas identifié chez les cas 4 et 5.

Tableau VIII : résultats de l'étude génétique réalisée chez les 4 patients

	CAS 1	CAS 4	CAS 5	CAS 7
ETUDE GENE-TIQUE	Mutation del-taF508 à l'état homozygote	Gène non identifié	Gène non identifié	Mutation del-taF508 à l'état homozygote

d. La colonisation bactérienne :

On a effectué des ECBC chez 5 patients : isolement du PA (*Pseudomonas aeruginosa*) chez 2 patients, SA (*Staphylococcus aureus*) sensible à la méticilline chez 1 seul patient et *Pseudomonas Aeruginosa* associée au *Staphylocoque Auréus* chez 2 patients.

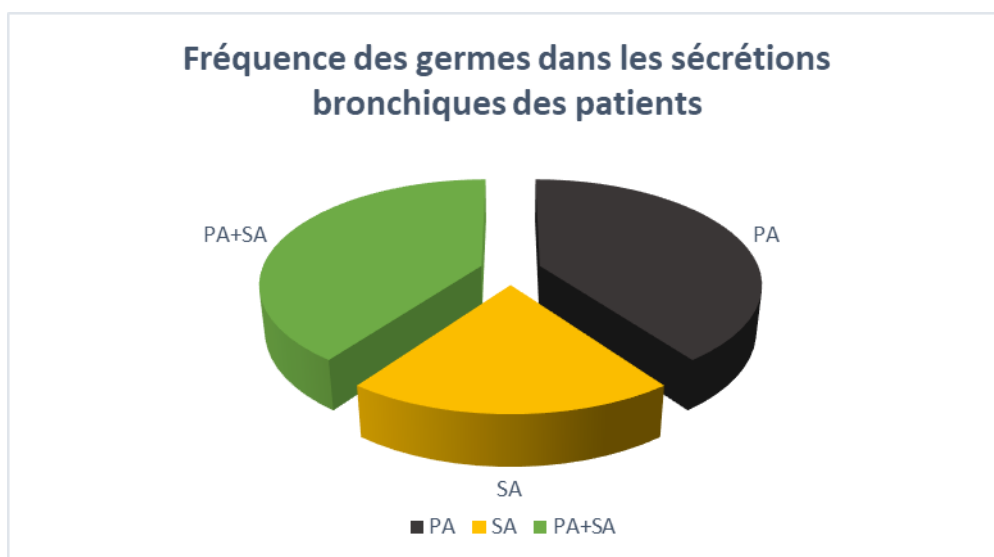


Figure 41 : fréquence des germes dans les sécrétions bronchiques des patients

5. Signes radiologiques :

L'atteinte pulmonaire a été retrouvée chez tous les patients (sur radiographie et/ou TDM thoracique). Le signe le plus retrouvé est la dilatation des bronches (de type cylindrique le plus souvent) suivie par les impactions mucoïdes et l'épaississement péri bronchique, avec atteinte préférentielle du lobe supérieur, moyen et des segments postérieurs. L'atteinte du lobe inférieur était présente chez un seul patient (**observation 6**).

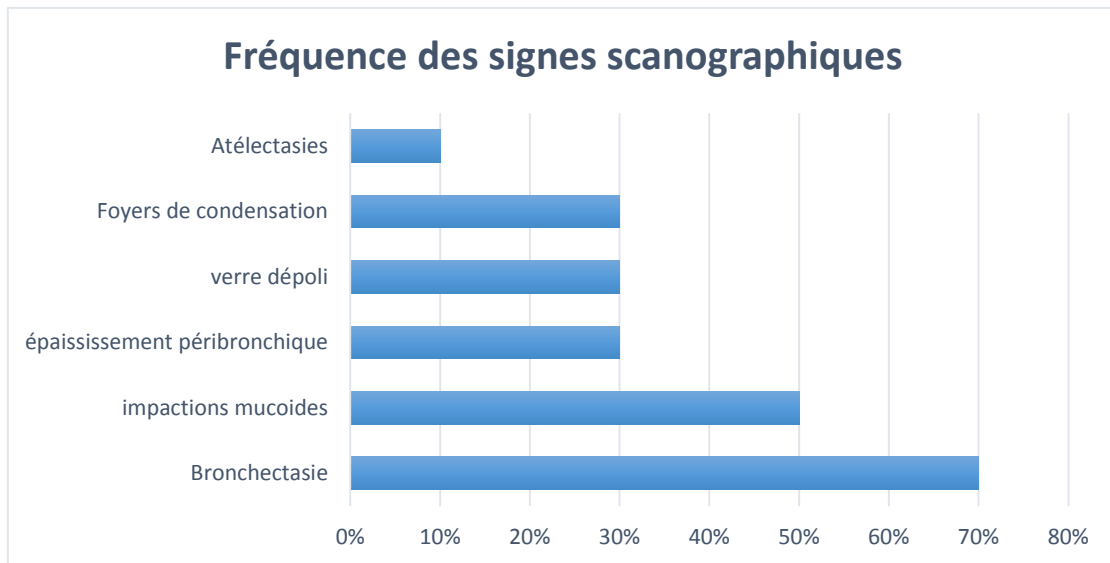


Figure 42 : fréquence des signes scanographiques

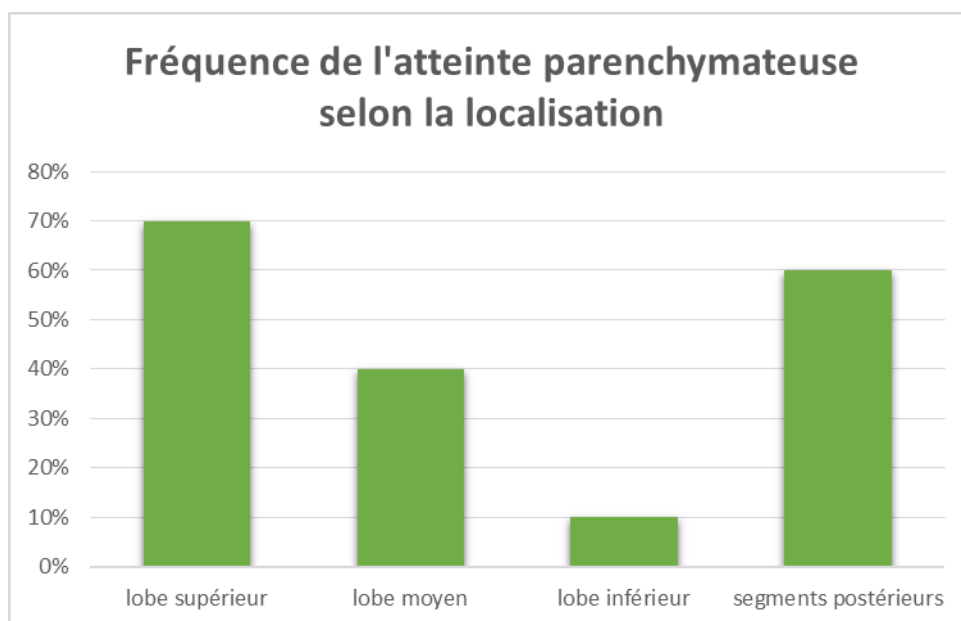


Figure 43 : fréquence de l'atteinte parenchymateuse selon la localisation

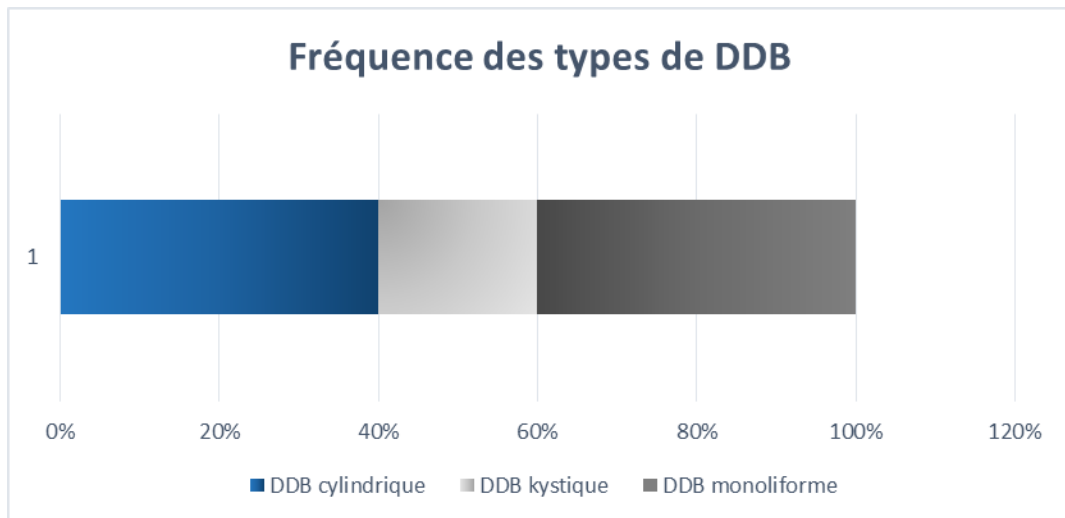


Figure 44 : fréquence des types de DDB

6. Explorations fonctionnelles respiratoires :

4 enfants soit (40%) ont bénéficié d'une EFR à distance de toute exacerbation au cours de leur suivi et es résultats étaient les suivants :

- Trouble ventilatoire obstructif importants non réversible sous bêta-2 mimétique chez le cas 4 avec VEMS à 61%.
- Trouble ventilatoire mixte réversible sous bêta-2 mimétique chez 2 cas (cas 6, cas 7) avec un VEMS à 65% et à 69% respectivement.
- Trouble ventilatoire obstructif réversible sous bêta-2 mimétique chez le cas 9 avec VEMS à 67%.

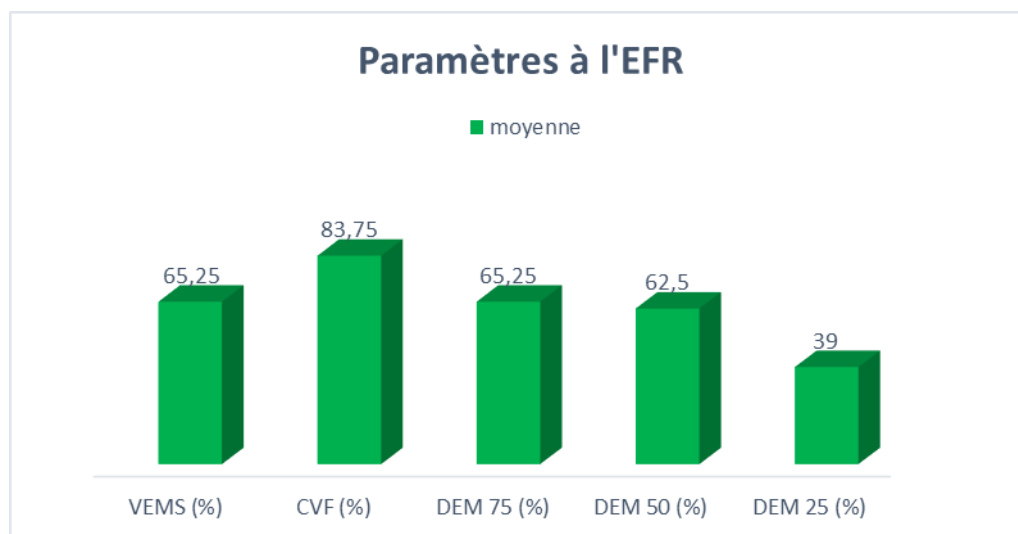


Figure 45 : Paramètres à l'EFR réalisée chez 4 enfants

7. Délai de diagnostic :

Tableau IX : délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic	1 mois	1 mois	20 jrs	6 ans	5 ans	7 ans	7 ans	3 ans	5 ans	1 mois

8. Prise en charge thérapeutique :

- ❖ Il se basait sur l'antibiothérapie pour les cas présentant une surinfection bronchique.
- ❖ La kinésithérapie respiratoire était toujours de mise dans la prise en charge thérapeutique.
- ❖ 1 patients (cas 2) a présenté une cyanose et détresse respiratoire) avaient recours à l'oxygénothérapie, la corticothérapie, et la nébulisation par β 2mimétiques.
- ❖ Les 5 cas (cas 6, cas 7, cas 8, cas 9 et cas 10) présentant des selles grasses avec une élastase fécale inférieure à 200 ug/gS ont été mis sous Extraits pancréatiques avec supplémentation en vitamines ADEK.

9. Evolution :

L'évolution a été marquée par l'amélioration de l'état clinique chez 5 patients (cas 6, 7, 8, 9, 10), alors que les 5 autres patients ont été décédés. La durée moyenne de suivi des patients a été de 20 mois.

L'âge actuel des 5 patients vivants est entre 3 ans et 19 ans pour les extrêmes, avec un âge moyen de 11 ans.

- **Sur le plan digestif** : l'évolution était bonne pour les patients sous extraits pancréatiques (EP) avec :
 - Rétablissement du transit normal chez tous les malades présentant la diarrhée graisseuse.
 - Rattrapage staturo-pondérale chez 4 patients sur les 5 qui ont présenté un RSP.
- **Sur le plan respiratoire** :
 - Nous avons noté une amélioration clinique, radiologique et fonctionnelle respiratoire chez 5 enfants (cas 6, cas 7, cas 8, cas 9, cas 10), une aggravation respiratoire dans 3 cas (cas 1, cas 4, cas 5), alors que les 2 cas (2 et 3) sont restés stables.
 - Le nombre moyen d'antibiothérapie IV par patients était de : 2 fois/an.

On a déploré malheureusement le décès chez 5 patients (cas 1, 2, 3, 4, 5) soit un pourcentage de (50%) soit par dénutrition ou par aggravation de l'état respiratoire.



DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. Dans le monde

La mucoviscidose est considérée comme la plus commune des maladies génétiques auto-somiques récessives dans la population caucasienne. [47,48]

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

En effet son incidence est de 1/2500 naissances [49], alors qu'elle est d'environ 1/15 000 à 30 000 dans les population asiatiques et africaines [50].

Selon les registres internationaux les plus récents [51] :

- En Europe, la ECFS (European Cystic Fibrosis Society), recense : 38985 en 2016
- 28676 patients aux Etats-Unis pour l'année 2015, selon la CFF (Cystic Fibrosis Foundation).
- 4128 malades au Canada pour l'année 2016 selon CFC.
- 3511 au Brésil pour l'année 2016 selon le GBEFC.
- 3294 en Australie pour l'année 2016 selon la CFFA.

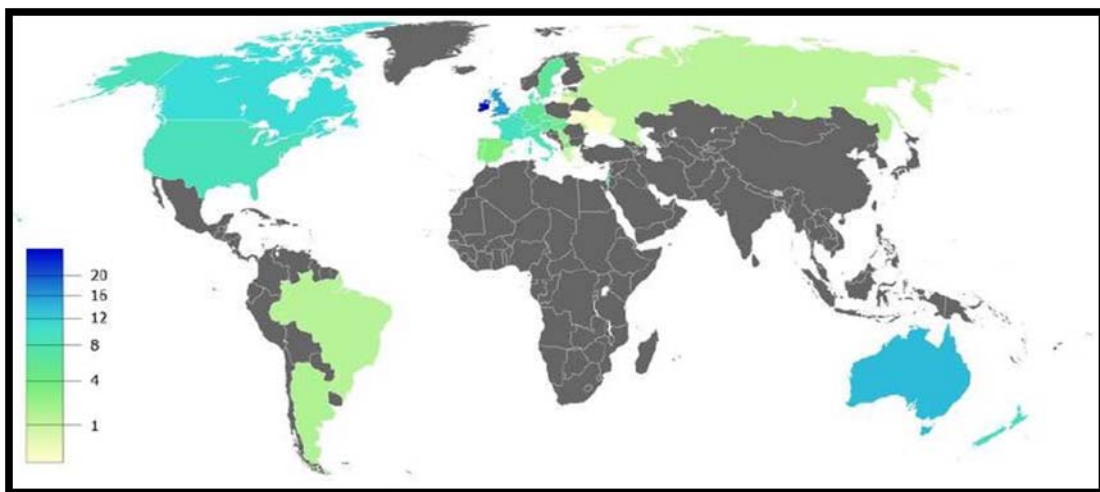


FIGURE 46 : ESTIMATION DE LA PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE POUR 100000 HABITANTS DANS LE MONDE

2. Au Maghreb et en France :

Il existe depuis 2002 un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France, 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 précédentes, d'environ un nouveau-né sur 4600 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. On peut estimer qu'il y aurait environ 5 à 6000 personnes atteintes de la mucoviscidose et 2 millions de porteurs sains (hétérozygotes) [52].

Selon les dernières données épidémiologiques concernant la maladie au registre français de la Mucoviscidose de 2021 : 7513 patients ont été recensés en 2021, dont 38,3% représentant la catégorie pédiatrique, correspond à 2842 enfants [52].

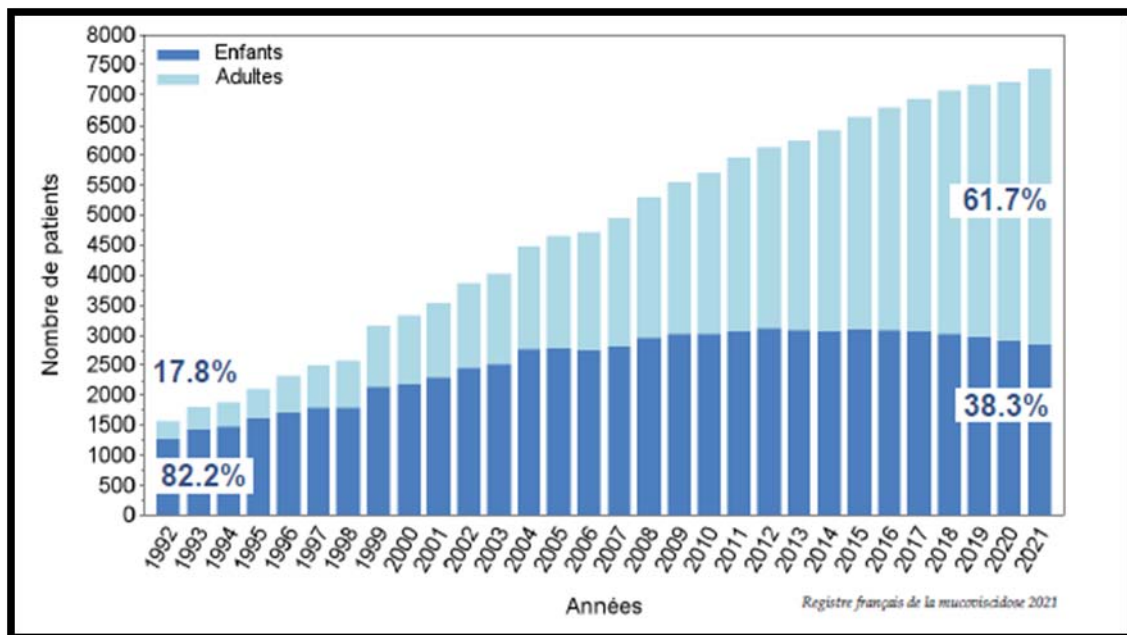


Figure 47 : Prévalence de la mucoviscidose en France au cours des années : 1992 à 2021 [52]

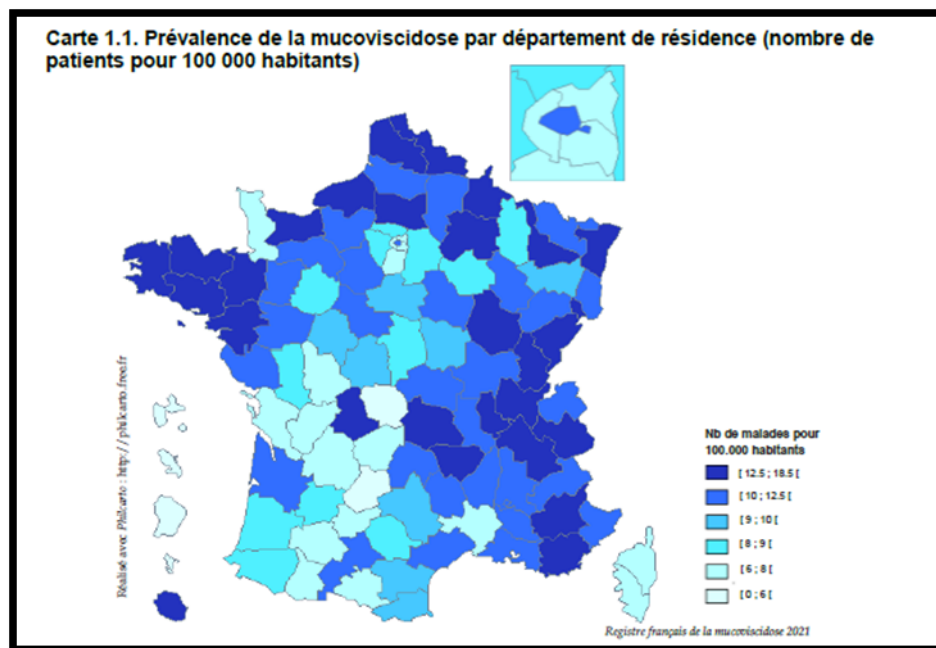


FIGURE 48 : PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE PAR DEPARTEMENT DE RESIDENCE (NOMBRE DE PATIENTS POUR 100000 HABITANTS) [52]

La population atteinte de mucoviscidose reste globalement assez jeune même si l'âge moyen augmente année par année. On note qu'en 2021 l'âge moyen était de 24,8 ans alors qu'il était de 19,1 ans en 2011. De plus, l'âge moyen du décès passe de 9 ans en 1985 à 26 ans en 2011 et à 43 ans en 2021 [52].

On peut remarquer aussi que le nombre d'hommes atteints excède celui des femmes, aussi bien pour la catégorie enfant que pour celle des adultes. Ainsi le sex ratio dans cette dernière est proche de 1.

TABEAU X : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ATTEINTE DE MUCOVISCIDOSE EN FRANCE, PAR SEXE ET AGE [52]

Caractéristiques	2019		2020		2021	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Patients vus dans l'année	3739	3421	3750	3466	3851	3567
Enfants	1522	1446	1493	1414	1447	1395
Adultes	2217	1975	2257	2052	2404	2172
Age moyen (années)	23.4	23.4	23.9	24	24.8	24.8
Age médian (années)	21.6	21	22.2	21.6	23.2	22.5

Registre français de la mucoviscidose 2021

Sur le plan génétique, les mutations du gène CFTR présentent d'importantes variations géographiques et ethniques en raison de la grande diversité moléculaire observée.

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

TABLEAU 1 : PREVALENCE DES 40 MUTATIONS LES PLUS FREQUENTES EN FRANCE[52]

Mutations	Nombre de patients *	Proportion (en%)
F508del	6161	83.1
G542X	410	5.5
N1303K	313	4.2
2789+5G>A	195	2.6
1717-1G>A	163	2.2
R117H	143	1.9
G551D	131	1.8
R553X	128	1.7
W1282X	115	1.6
3849+10kbC>T	106	1.4
L206W	106	1.4
I507del	94	1.3
3272-26A>G	88	1.2
711+1G>T	86	1.2
Y122X	82	1.1
D1152H	79	1.1
2183AA>G	76	1.0
R347P	71	1.0
3120+1G>A	60	0.8
R1162X	60	0.8
Y1092X	55	0.7
R334W	54	0.7
R347H	52	0.7
G85E	51	0.7
A455E	50	0.7
3659delC	47	0.6
S945L	43	0.6
1078delT	41	0.6
394delTT	37	0.5
1811+1.6kbA>G	35	0.5
621+1G>T	33	0.4
R1066C	33	0.4
W846X	33	0.4
E60X	31	0.4
S1251N	26	0.4
E585X	23	0.3
G576A	23	0.3
L997F	23	0.3
1677delTA	22	0.3
Q220X	21	0.3

Registre français de la mucoviscidose 2021

* Avec au moins une copie de la mutation considérée.

En Afrique du Nord, plus précisément au Maghreb, la maladie est considérée comme rare.

En revanche, on n'a pas de chiffres précis concernant la prévalence au Maghreb, bien que quelques études de recherche de mutations de CFTR aient été réalisées sur des échantillons réduits en Tunisie [53,54] , en Algérie [55] , et au Maroc [56]. La plupart des mutations identifiées sont similaires à celles présentes en Europe, telles que F508del, N1303K, G542X, bien que leurs fréquences puissent varier. Cependant, on observe également quelques mutations qui semblent spécifiques à la population maghrébine.

2.1 En Algérie :

En Algérie, la mucoviscidose fait face à un retard significatif en termes de diagnostic et d'accès aux soins, en partie en raison de l'absence d'informations sur sa fréquence et de l'absence d'un registre national. Une étude menée sur une cohorte de patients atteints de mucoviscidose dans l'Ouest Algérien, suivie au service de pneumologie et allergologie pédiatriques de l'hôpital "Boukhroufa Abdelkader" d'Oran, a contribué à dévoiler certaines caractéristiques de la maladie au sein de la population algérienne. Cette étude épidémiologique rétrospective et descriptive, couvrant une période de 11 ans (de juin 1999 à décembre 2010), a inclus 19 patients. Ces enfants, âgés de moins de 18 ans et résidant dans l'Ouest Algérien, présentaient une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques de la maladie, et le diagnostic de mucoviscidose a été confirmé par deux tests de la sueur positifs [57].

Par ailleurs, une étude génétique sur la mucoviscidose a été réalisée dans un échantillon de la population algérienne. L'objectif principal de cette étude était d'analyser les caractéristiques des mutations responsables de la mucoviscidose chez 24 patients issus de 24 familles non apparentées, ce qui a conduit aux résultats suivants [55] :

- 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.3909C>G (N1303K), c.1624G>T (G542X) et c.1652G>A (G551D).
- La mutation c.1521_1523delCTT (F508del) se distingue en tant que la plus fréquente, affichant une fréquence de 21,42%. Cette prévalence est comparable à celle rapportée par

Cabet et al en 2010, qui l'estimait à 20% sur un échantillon de 27 patients. Une autre étude menée par Loumi et al indique une fréquence de 16,7%. La différence entre ces résultats peut être attribuée à la taille de l'échantillon (21 par rapport à 36). Néanmoins, les conclusions de cette étude sont en accord avec la littérature existante, soulignant une fréquence relativement faible de cette mutation en Afrique du Nord.

La mutation c.680T>G (L227R), identifiée chez deux patients dans un état homozygote, a été signalée pour la première fois en 1993 chez une patiente algérienne. Selon la littérature, cette mutation semble spécifique à la population algérienne et apparaît rare dans d'autres populations.

2.2 En Tunisie [53,54,58] :

En Tunisie, la mucoviscidose n'est pas une maladie exceptionnelle, mais il existe un retard diagnostique, comme l'a mis en lumière une étude rétrospective basée sur les dossiers d'enfants atteints de mucoviscidose admis dans quatre services de pédiatrie à Tunis sur une période de 15 ans, de 1997 à 2012.

Le diagnostic de mucoviscidose a été établi chez 33 enfants, dont 23 étaient de sexe masculin, entraînant un ratio des sexes de 2,3. L'anamnèse a révélé une consanguinité dans 15 cas (47%), des antécédents familiaux de mucoviscidose dans 2 cas, et des décès en bas âge présentant des symptômes évocateurs de mucoviscidose dans 9 cas.

2.3 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, l'absence du test de la sueur fiable et du manque d'études génétiques jusqu'à ces dernières années.

L'épidémiologie de la mucoviscidose au Maroc demeure peu documentée par rapport à ses voisins algériens et tunisiens. Les données sur la prévalence de la mucoviscidose dans le pays sont très limitées. La pathologie moléculaire du CFTR n'a pas fait l'objet d'études au sein de la population autochtone marocaine. Les origines des populations au Maroc sont diverses, comprenant notamment des Arabes, des Berbères, des Romains, des Phéniciens, des Byzantins, des Morisques, des Turcs, des Africains subsahariens et des Européens de l'époque coloniale. Actuelle-

ment, les seules études disponibles concernent les patients d'origine marocaine vivant en Europe ou en Israël [56].

Dans une étude menée au Maroc par un pôle de génétique médicale, une approche d'épidémiologie moléculaire a été employée en tenant compte du taux élevé de consanguinité au sein de la population marocaine (environ 15% des mariages). En recherchant les personnes hétérozygotes dans un échantillon d'ADN provenant de témoins sains non apparentés, l'étude a estimé que la prévalence de la mucoviscidose au Maroc se situerait entre 1/1680 et 1/4150, se rapprochant ainsi de celle observée dans les populations européennes. Ces résultats contredisent l'idée largement répandue parmi les professionnels de la santé au Maroc, selon laquelle la mucoviscidose serait une pathologie exceptionnelle dans la population. Ils suggèrent au contraire que la population marocaine présente un risque de mucoviscidose similaire à celui observé dans les populations européennes [56].

Concernant notre étude : le diagnostic de mucoviscidose a été porté chez 10 enfants dont 6 étaient de sexe masculin ; le sexe ratio a été à 1,5. L'anamnèse a permis de retrouver une consanguinité de 1^{er} degré chez 4 cas (40%), ceci permet de conclure que la consanguinité est un facteur de risque important et non négligeable dans la survenue de cette pathologie à transmission autosomique récessive.

Pour la répartition géographique de nos patients, celle-ci a prédominé à Marrakech et ses régions 6 patients son originaire de Marrakech (60%), 1 de Safi, 1 de El Kelaa des Sraghna. Ceci peut être expliqué en partie par le recrutement plus important de malades issus de ces régions. Alors que les deux autres patients provenant des régions de sud 1 de Agadir et l'autre de Essmara.

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 patients âgés moins de 18 ans, 25 sont de père et de mère d'origine Maghrébine, soit 8 % de la cohorte. Il s'agit de 11 garçons et 14 filles. Une autre étude rétrospective, multicentrique, descriptive et analytique de 43 patients d'âge pédiatrique 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. Parmi les 43 patients, 25 ont été des garçons et 18 filles avec un sexe ratio à 1,3 et une fréquence de consanguinité à 62,8%. Ces deux études nous permettra de révéler certaines caractéristiques de la maladie et de les comparer avec notre série [57,59].

TABLEAU XII : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES (SEXE RATIO, CONSANGUINITE) DE LA MUCOVISCIDOSE SELON LES PAYS AVEC NOTRE SERIE

	France selon le RFM de 2021 [52]	Tunisie dans une série tunisienne de 33 cas [54]	Notre série de 10 cas	Maroc : dans une série de 43 cas [59]	Algérie : dans une série de 24 cas [55]	Algérie : cohorte de l'ouest Algérien de 19 cas [57]	Cohorte Maghrébine de Lyon : 25 patients [57]
Sexe Ratio	1,07 (filles : 3567) (garçons : 3851)	2,3 (filles : 10) (garçons:23)	1,5 (filles : 4) (garçons :6)	1,3 (filles :18) (garçons:25)	2 (filles : 8) (garçons :11)	1,37 (filles : 8) (garçons :11)	0,78 (filles : 14) (garçons : 11)
Consanguinité	(non précise, très faible : la consanguinité en France est <10%)	47%	40%	62,8%	66,66%	58%	55%

La mucoviscidose touche aussi bien les garçons que les filles. **Dans notre étude, le sexe masculin représente 60% des cas**, ce qui est concordant avec les autres série (57,1% au Maroc, 51% en France, 69,7% en Tunisie, 66,66% en Algérie). Cela peut s'expliquer probablement par une mortalité supérieure chez les filles soulignée depuis longtemps.

Une consanguinité est retrouvée dans 40% des cas dans notre série, elle est de 62,8% dans la série de 43 patients au Maroc, 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.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE LA MUCO-VISCIDOSE :

1. Manifestations respiratoires :

L'atteinte respiratoire domine le tableau clinique, et conditionne la morbi-mortalité [60]. Elle se manifeste généralement dans l'enfance, dans plus de 80% des cas au cours de la première année de vie.

La fonction respiratoire s'aggrave progressivement avec l'avancement de l'âge. En effet, les infections broncho-pulmonaires survenant dès les premières années de la vie causent des dommages au parenchyme pulmonaire, entraînant par conséquent une insuffisance respiratoire [61].

Dans notre série, les manifestations respiratoires sont constantes dans le tableau clinique des patients de notre étude : 70% des patients avaient des antécédents respiratoires et ont consulté pour cela, tous les patients avaient des signes fonctionnels respiratoires et présentaient aussi des signes physiques de l'appareil respiratoire au moment du diagnostic. Même lors du suivi de ces patients, l'atteinte respiratoire était dominante, conditionnant ainsi la qualité de vie et le pronostic vital.

1.1 Signes cliniques :

L'atteinte pulmonaire est précoce et peut apparaître dès les premiers mois de vie. Initialement l'atteinte est souvent peu marquée, puis une infection bronchique chronique s'installe de façon progressive. L'évolution se fait par poussées et conduit peu à peu à une insuffisance respiratoire chronique à l'âge adulte [62].

1.1-1 Chez le nouveau-né et le nourrisson [63]:

Les manifestations respiratoires chez le nouveau-né et le nourrisson 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 initialement devenant rapidement productive. Ce sont des signes non spécifiques, mais leur récurrence est un signe d'appel de

mucoviscidose (le caractère récidivant était présent chez 80% les patients de notre étude (8cas)). La fréquence élevée des infections virales communautaires à cet âge complique l'attribution de symptômes non spécifiques à la mucoviscidose. Les enfants atteints de mucoviscidose peuvent présenter des bronchites et bronchiolites similaires à ceux des enfants en bonne santé. Cependant, ces infections se distinguent par leur caractère persistant, et leur identification est d'autant plus suggestive lorsqu'elles sont associées à des troubles digestifs, des difficultés de croissance, une toux chronique ou un encombrement respiratoire persistant nécessitant une kinésithérapie respiratoire à long terme.

D'autres signes pourront être rencontrés pendant les premières années de vie, à titre d'exemple une respiration sifflante ou une hyper-réactivité bronchique : **signes qu'on a retrouvé chez 3 cas de notre série (cas 4, cas 6, cas 10).**

1.1-2 Chez l'enfant :

Les manifestations respiratoires chez l'enfant se traduit par une bronchopathie chronique obstructive qui est quasi-constante et précoce, puis l'installation progressive de dilatations des bronches.

Ainsi chez l'enfant, les symptômes associent le plus souvent une toux avec une expectoration, des bronchites à répétition et l'évolution est marquée par la survenue d'exacerbations infectieuses répétées [64].

En effet, la persistance de l'inflammation dans les voies respiratoires a un impact progressif significatif sur les structures fibro-élastiques des bronches. Cela conduit au développement de bronchectasies, caractérisées par une augmentation permanente du diamètre des bronches. Cliniquement, cela se manifeste par une dyspnée variable, une production accrue de mucus (bronchorrhée) et parfois même des épisodes d'hémoptysie, indiquant des complications.

Lors de l'examen clinique, divers signes respiratoires peuvent être notés. La distension thoracique se manifeste par un thorax en tonneau et peut être confirmée par des examens d'imagerie révélant une augmentation du volume pulmonaire, accompagnée d'un aplatissement des coupes diaphragmatiques et d'une horizontalisation des côtes. Dans certains cas, on peut égale-

ment observer une déformation thoracique initiale, caractérisée par un thorax globuleux et une cyphose dorsale.

La déformation thoracique (**figure 50**) et l'hippocratismes digital (**figure 49**) (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 (l'**hippocratismes digital** était présent chez 4 cas de notre série soit (40%)), témoignant de l'évolution chronique et du stade avancé de la maladie.



FIGURE 49 : HIPPOCRATISME DIGITAL



FIGURE 50 : DYSTROPHIE THORACIQUE

L'auscultation peut être normale au stade initial de la maladie, en dehors des exacerbations ou des surinfections, comme on peut retrouver des sifflements thoraciques ou des râles bronchiques ronflants, crépitants ou sous crépitants en cas de foyer pulmonaire (**retrouvés chez 6 patients de notre étude**).

Finalement, l'examen clinique peut révéler des complications respiratoires : un 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 [65-67].

1.2 Complications :

Les poussées déclenchées par les infections virales ou bactérienne au cours de l'évolution de l'état respiratoire se traduisent de façon plus ou moins marquées par :

- Une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire par la modification de la toux, la dyspnée, l'aspect des expectorations, l'auscultation ou des images radiologiques.
- Une altération de l'état général : asthénie, anorexie, perte de poids ; la fièvre est inconstante définissent une exacerbation (**retrouvée chez 6 cas de notre série**)
- Une complication :

1.2-1 Hyperréactivité bronchique :

L'hyperréactivité bronchique correspond à une réponse exagérée du muscle lisse bronchique vis-à-vis de stimuli [68]. Elle touche plus de 20% des patients. Les dégradations des cellules épithéliales secondaires à la bronchopathie favorisent la sensibilisation progressive aux pneumallergènes inhalés [69].

1.2-2 Pneumothorax :

Ces symptômes résultent généralement de la compression exercée par des bulles emphysemateuses situées à proximité de la plèvre. Leur diagnostic peut poser des défis, surtout lorsqu'ils sont partiels. La douleur thoracique peut parfois être difficile à distinguer d'une douleur musculaire induite par une augmentation de l'effort de toux. À l'auscultation, une diminution du murmure vésiculaire du côté affecté est généralement perceptible. Bien que la résorption spontanée de l'épanchement gazeux puisse parfois se produire avec un repos strict, cette évolution est moins fréquente que dans le cas des pneumothorax idiopathiques en raison de la nature pathologique du poumon.

Les pneumothorax sont peu fréquents chez les enfants de moins de 10 ans, mais ils surviennent chez 5 à 18 % des adultes, avec une récurrence observée dans 50 % des cas. Des études ont démontré une augmentation significative du risque de décès après l'apparition d'un pneumothorax spontané. Il y a quelques années, environ la moitié des patients ayant connu cette complication décédaient dans les deux années suivant son occurrence [70]. L'amélioration de la prise en charge globale des patients et les progrès dans les résultats des greffes pulmonaires rendent moins inquiétant la survenue d'un pneumothorax [71].

1.2-3 Les hémoptysies :

Les épistaxis deviennent fréquentes au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, survenant chez environ 15 % des adultes, particulièrement au stade d'insuffisance respiratoire chronique. Il est essentiel de les distinguer des saignements de nez, qui se produisent également fréquemment chez les patients ayant une muqueuse nasale inflammatoire. Ces épistaxis sont souvent de taille modérée, résultant de saignements issus de l'érosion de la muqueuse bronchique inflammatoire, irritée par une poussée infectieuse, ou de la dilatation bronchique, altérée

et fragile [69], l' évolution immédiate est favorable spontanément. Mais elles peuvent être parfois plus abondantes, faisant craindre une lésion artériolaire bronchique voire une aspergillose invasive.

On qualifie d'hémoptyxies massives les cas où l'expulsion de sang dépasse les 240 mL en 24 heures ou atteint 100 mL par jour pendant plusieurs jours. Cette situation touche environ 1 % des patients. Le traitement privilégié consiste en une embolisation des artères bronchiques responsables, réalisée sous guidage artériographique. [71].

Dans notre série, aucun patient n'a subi une hémoptysie au cours de leur évolution

1.2-4 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.

1.2-5 L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) :

C'est une complication reconnue de la mucoviscidose, avec une fréquence évaluée de 0,6 à 15 % [72].Le diagnostic de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est souvent complexe, car les symptômes cliniques de la mucoviscidose peuvent se confondre avec ceux de l'ABPA. On suspecte cette condition en présence d'une détérioration inexplicée ou résistante au traitement antibiotique, accompagnée de l'apparition de sibilants. Des indices biologiques, radiologiques et fonctionnels, ainsi que la réponse positive à un traitement combinant généralement des corticostéroïdes et des antifongiques, confirment le diagnostic [70]. L'aspergillose invasive, quoique rare, est souvent fatale. En dehors de l'Aspergillus, d'autres champignons peuvent être retrouvés dans l' arbre aérien.

1.2-6 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 léthal : B.cepacia (genomovars III) est le plus fréquemment associé avec le syndrome cepacia [73]. En fonction de critères de virulence non encore totalement élucidés, la contamination par B. cepacia peut à l'inverse rester intermittente ou peu symptomatique [70].

1.2-7 La staphylococcie pleuropulmonaire :

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

1.2-8 Le reflux gastro-œsophagien :

Il est fréquent, son origine est multifactorielle et peut aggraver l'évolution de la bronchopneumonie, plus les difficultés alimentaires par vomissements et œsophagite [74].

1.3 Signes radiologiques :

1.3-1 Radiographie thoracique :

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

- Une distension pulmonaire, bien visible en particulier chez le nourrisson sur les clichés de profil par l'augmentation de l'espace clair rétro sternal et rétro cardiaque.
- Un syndrome bronchique : épaissement péri bronchique, image en « rails », en « canon de fusil », impaction mucoïde ; la localisation **aux lobes supérieurs** est évocatrice.
- Des DDB tantôt kystiques, tantôt pleines.
- Des atélectasies lobaires sous segmentaires, d'abord réversibles puis fixées et siège de bronchectasies.

Dans notre série : La radiographie thoracique était pathologique chez tous nos patients. Les images étaient très différentes dans leurs intensité et leurs 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.

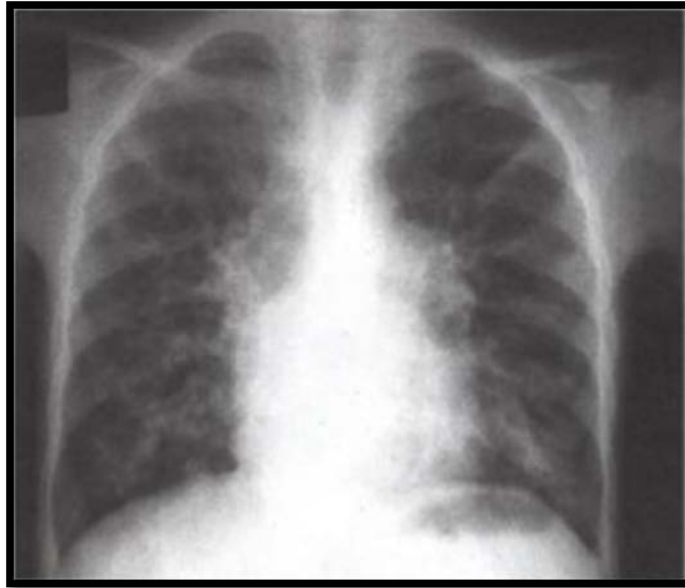


FIGURE 51 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE CHEZ UN PATIENT A UN STADE EVOLUE DE LA MALADIE

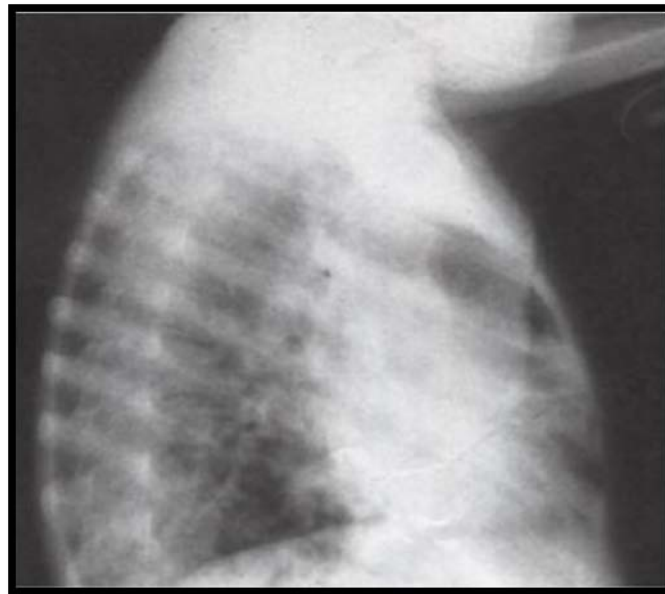


FIGURE 52 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE PROFIL CHEZ LE MEME PATIENT. ON REMARQUE LA CYPHOSE DORSALE

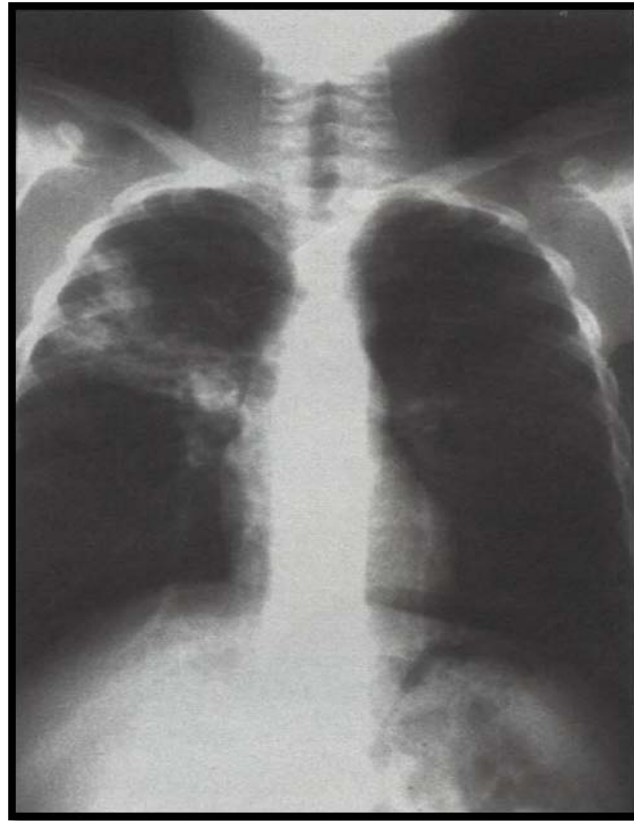


FIGURE 53 : RADIOGRAPHIE THORACIQUE MONTRANT UN TROUBLE DE VENTILATION AVEC ATELECTASIE AU LOBE SUPERIEUR DROIT.

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 3), le score de Chrispin-Norman, le score de Chrispin-Norman modifié, le score de **Brasfield** (ou Birmingham) (voire annexe 2), 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 [74].

1.3-2 TDM thoracique :

La TDM thoracique joue un rôle majeur dans la détection des modifications structurales de l'appareil broncho-pulmonaire et apparait dans la plupart des situations plus appropriées que les

explorations fonctionnelles respiratoires. La tomodensitométrie précise le type et la distribution des différentes images bronchiques, bronchiolaires ou parenchymateuses [62,75].

Il permet de visualiser un important spectre d'entités précises et pertinentes : impactions mucoïdes, bronchectasies, épaissement péribronchique, emphysème, atélectasies, trappage, condensations alvéolaires. En outre, la sévérité et l'extension des altérations structurales peuvent être définies avec précision par cette imagerie en coupes [76].

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 [77], 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 [78].

L'atteinte préférentielle des lobes supérieurs et des segments postérieurs.

Dans notre série : tous les patients ont bénéficié d'un scanner thoracique. Les anomalies scannographiques sont présentes souvent en association entre les uns aux autres :

- La dilatation des bronches était présente chez 7 patients.
- Un épaissement des parois bronchiques était présent chez 3 patients.
- Des images en faveur d'impactions mucoïdes chez 5 patients.
- Des foyers de condensation parenchymateuse chez 3 patients.
- Des atélectasies chez 1 seul patient.
- Des images en verre dépoli traduisant l'obstruction bronchiolaire chez 3 patients.

Le lobe supérieur était le territoire le plus touché (70%) suivi par les segments postérieurs.

Nous rejoignons les données de la littérature.

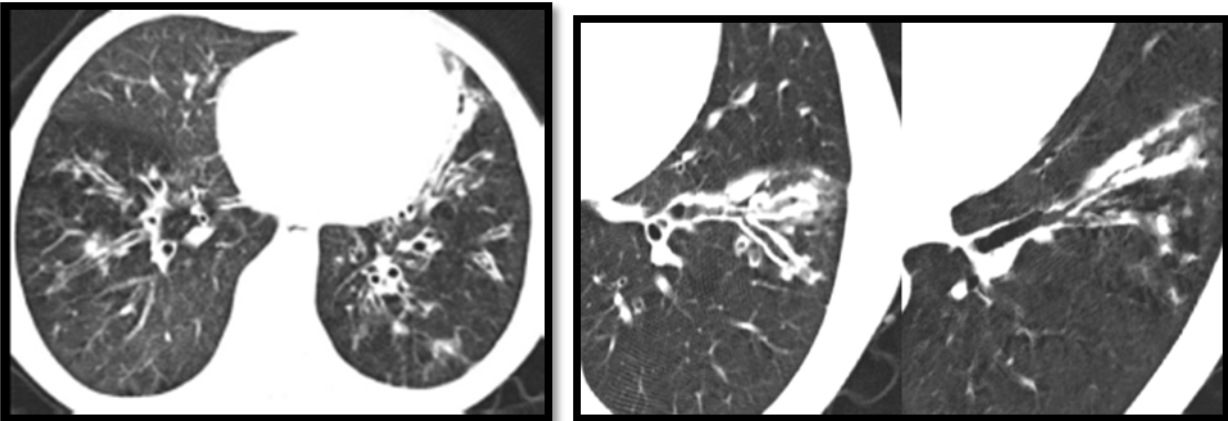


FIGURE 54 : BRONCHECTASIES

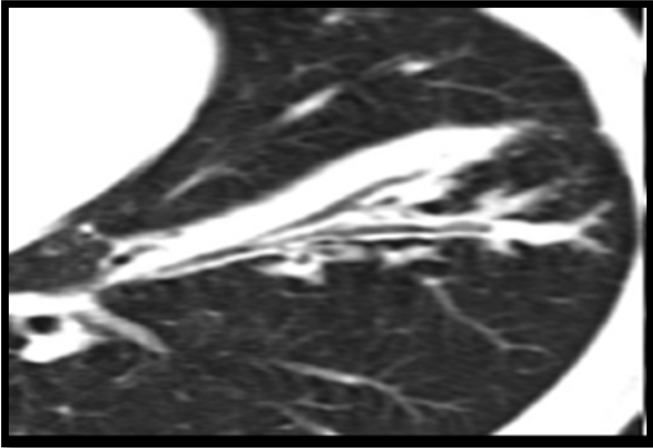


FIGURE 55 : EPAISSISSEMENT BRONCHIQUE

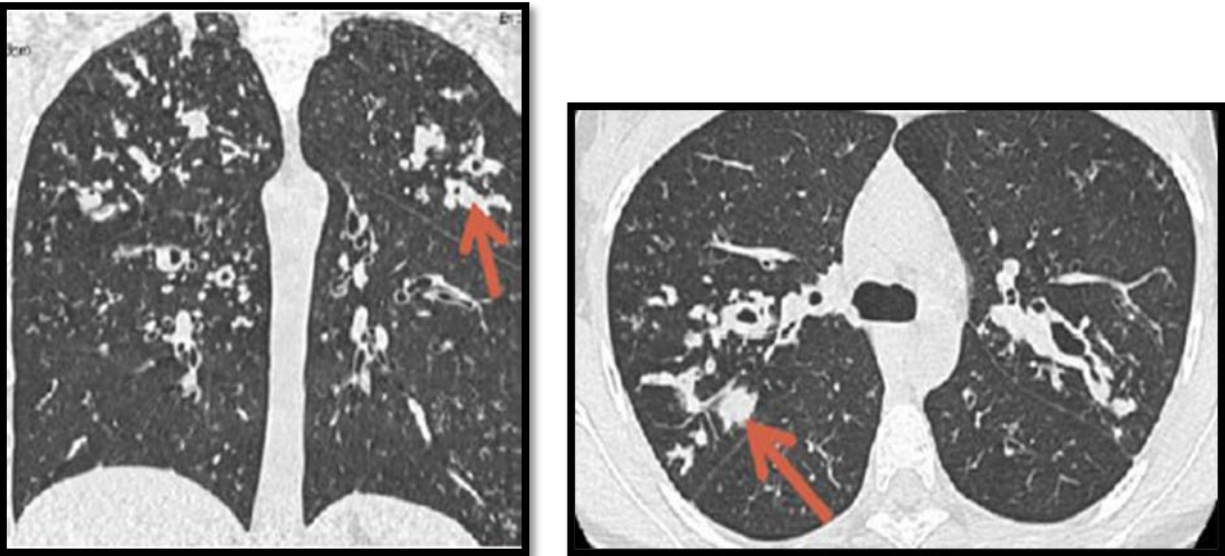


FIGURE 56 : IMPACTIONS MUCOIDE ET BRONCHOCELE

Scores de sévérité : Score de Helbich(voire annexe 4)

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.

1.4 Explorations Fonctionnelles Respiratoires :

Il est crucial de surveiller la fonction respiratoire lors des consultations en pneumologie ou pneumo-pédiatrie pour les patients atteints de mucoviscidose. En fonction de l'âge, on privilégiera certains tests en raison de leur praticabilité et de leur interprétabilité. Le suivi régulier des divers paramètres et mesures respiratoires permet de surveiller l'évolution de l'atteinte pulmonaire, d'évaluer la gravité de la détérioration fonctionnelle, et d'apprécier l'efficacité des traitements appliqués :

1.4-1 Mesures chez le nourrisson [79]:

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

Diverses mesures peuvent être effectuées, notamment la mesure des volumes, qui se limite à la mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Une augmentation de celle-ci indique une distension. Plusieurs paramètres fournissent des informations sur une éventuelle obstruction bronchique. En utilisant un pléthysmographe adapté au nourrisson, il est également possible d'obtenir des mesures de résistances et de conductances. Une augmentation des résistances et une diminution de la conductance sont des indicateurs d'une obstruction bronchique.

1.4-2 Mesures chez l'enfant d'âge préscolaire [79]

La mesure des volumes se restreint à l'évaluation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). L'évaluation de l'obstruction bronchique peut se faire par la mesure des résistances pléthysmographiques, par interruption de débit, et par la mesure de la courbe débit-volume adaptée aux jeunes enfants.

1.4-3 Mesures chez le grand enfant [79] :

Les mêmes paramètres que ceux mesurés chez l'adulte peuvent être évalués chez l'enfant à l'aide d'une spirométrie complète, incluant la mesure des différents volumes, résistances, et la courbe débit-volume.

1.4-4 Z scores [79]:

Le Z scores est définie par :

Z score = valeur mesurée - valeur prédite/déviation standard résiduelle de la population de référence.

La mesure de ce score est intéressante pour le suivi fonctionnel respiratoire. Il 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, au moins tous les 3 mois, tandis que certains, plus contraignants sont à réaliser annuellement ou en cas d'exacerbation.

TABLEAU XIII : SURVEILLANCE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE CHEZ L'ENFANT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE[79]

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	+	+	+	+	+	+	+	+

1.4-5 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.

✚ En cas de mucoviscidose on trouve [80]:

- Une distension thoracique avec augmentation de la CRF, de la CPT 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 en oxyhémoglobine qui surviennent dans un premier temps lors d'une poussée puis en dehors, apparaissent à l'effort initialement puis au repos, pendant le sommeil puis le jour.

Dans notre série, quatre enfants ont bénéficié d'une EFR, soit 40% de nos patients, à distance de toute exacerbation au cours du suivi. Ces tests ont révélé un syndrome obstructif distal chez deux patients (cas 4 et cas 9), non réversible sous bêta-2 mimétique pour le premier, alors qu'il est réversible chez le deuxième. Les deux autres présentaient un syndrome mixte (cas 6 et cas 7), réversible sous bêta-2 mimétique dans les deux cas. Le cas 4, qui avait un TVO non réversible sous bêta-2 mimétique, était dénutri et infecté de façon chronique par PA. On pourrait conclure que l'atteinte respiratoire est corrélée aussi bien à l'hypotrophie et donc à la dénutrition qu'au retard statural et donc à la croissance. La colonisation par PA est associée au déclin de la fonction respiratoire.

A noter qu'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 % [79].

1.4-6 Exacerbations :

Les exacerbations de l'infection bronchopulmonaire s'accompagnent le plus souvent, 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 [81]. Cette dégradation fonctionnelle est réversible après traitement de la surinfection.

1.5 GAZ DU SANG :

L'évaluation régulière des échanges gazeux est essentielle dans le suivi de la mucoviscidose, car plusieurs situations peuvent entraîner des épisodes récurrents d'hypoxémie, tels que le stress physiologique, le sommeil, l'exercice, les voyages en avion et les exacerbations infectieuses.

La mesure des gaz du sang à partir d'un prélèvement artériel demeure la méthode de référence pour déterminer avec précision les valeurs de PaO₂ (pression artérielle en oxygène) et Pa-CO₂ (pression artérielle en dioxyde de carbone). On observe que l'hypoxie se manifeste initialement uniquement pendant les poussées, puis, au fil du temps, elle survient également à l'effort en dehors des poussées, et finalement même au repos.

1.6 Aspects microbiologiques :

1.6-1 Profil microbiologique :

Au cours de la mucoviscidose, les infections broncho-pulmonaires représentent les affections les plus graves et peuvent avoir des conséquences délétères. Au cours des premières années de vie, les infections pulmonaires sont principalement causées par *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. La colonisation des poumons par *Pseudomonas aeruginosa* survient plus tardivement, notamment à l'adolescence. 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 [82,83].

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. Et on observe une diminution du rapport VEMS/CVF après l'acquisition de la bactérie [84].

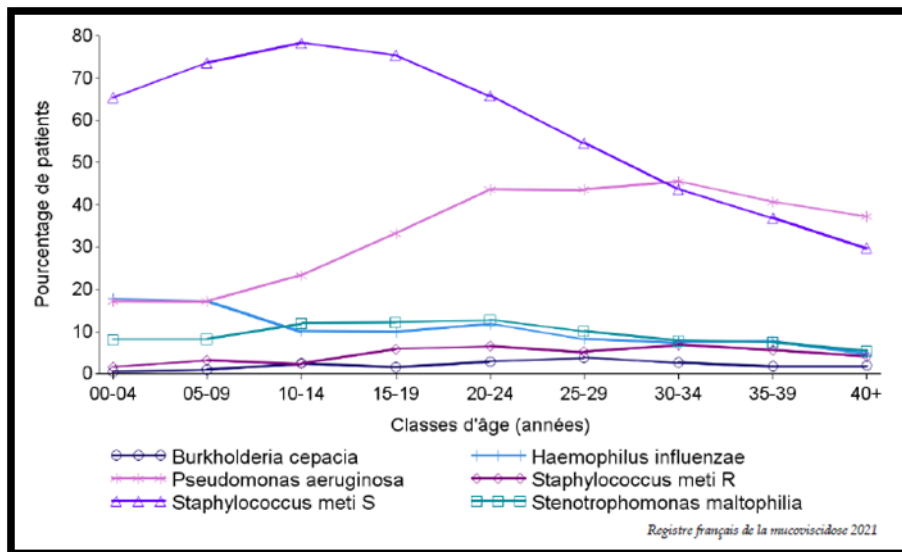


FIGURE 57 : BACTERIES CLINIQUEMENT IMPORTANTES, PAR CLASSE D'AGE, AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE [52]

- 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 et des souches de SA sensibles à la méticilline mais aussi des souches résistantes à la méticilline. Le nombre d'infections par Burkholderia cepacia augmente lors de cette période, mais reste cependant faible. Cette dernière peut être retrouvée dans les centres de soins (sous forme d'infection nosocomiale) étant donné sa forte résistance à de nombreux antibiotiques ainsi qu'à certains antiseptiques (ammoniums quaternaires, chlorhexidine, povidone iodée...) [85].

1.6-2 Infection à Haemophilus influenzae :

La colonisation bactérienne des bronches débute généralement avec le bacille à Gram négatif Haemophilus influenzae, qui est le micro-organisme le plus fréquent chez les nourrissons de moins d'un an. Dans le cas de la mucoviscidose, Haemophilus influenzae est rarement encapsulé, et il n'est pas prévenu par la vaccination. Ce microbe est un commensal des voies aériennes supérieures (VAS), et sa virulence repose sur ses capacités d'adhérence aux cellules de l'arbre

trachéo-bronchique, ainsi que sur son activité protéasique dirigée contre les immunoglobulines A [86]. Mais il reste rarement responsable d'une colonisation chronique contrairement à SA et PA.



FIGURE 58 : HAEMOPHILUS INFLUENZAE

1.6-3 Infection à staphylococcus aureus :

C'est le deuxième micro-organisme le plus isolé du tractus respiratoire des enfants âgés moins de dix ans. Le staphylococcus aureus est présent dans flore commensale cutanée. Il colonise la peau et les muqueuses et surtout les fosses nasales chez les enfants atteints de mucoviscidose. La transmission est surtout inter-humaine par manuportage. 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 de façon précoce [86].

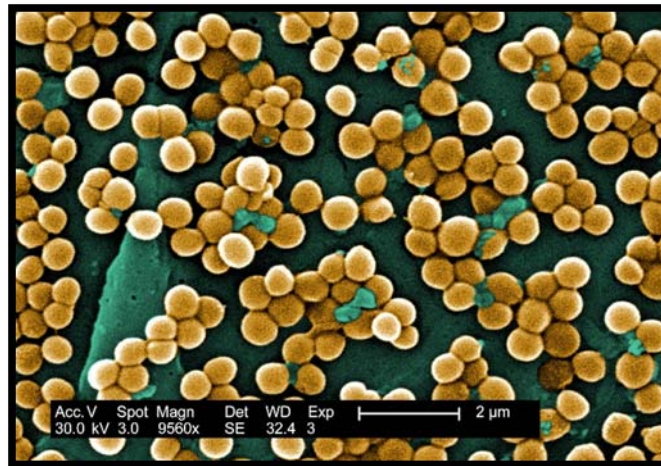


FIGURE 59 : STAPHYLOCOCCUS AUREUS

1.6-4 Infection à PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

Pseudomonas aeruginosa, communément appelé bacille pyocyanique, est un bacille à Gram négatif, aérobic strict. Cette bactérie est saprophyte et constitue un commensal du tube digestif. On peut la trouver à l'état saprophyte dans l'environnement hospitalier, car elle se développe dans des zones humides telles que les robinets, les douches et les nébuliseurs. La contamination peut être soit indirecte, soit interhumaine [87]. Le bacille pyocyanique est un pathogène opportuniste. Chez les porteurs de la mucoviscidose il est responsable d'infections pulmonaires chroniques.

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.

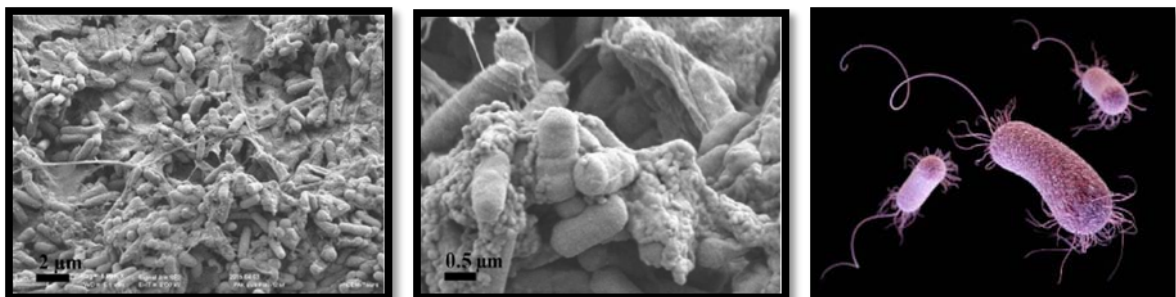


FIGURE 60 : PSEUDOMONAS AERUGINOSA

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

❖ La primo-infection [88]:

La primo-infection correspond au premier isolement de la bactérie dans un prélèvement. Durant cette phase, *P. aeruginosa* est présent dans l'arbre bronchique sans signe direct ou indirect. 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 à l'antibiothérapie.

Cette étape représente une opportunité pour viser l'éradication de la bactérie afin de retarder, voire prévenir, l'installation de la chronicité. L'identification de la primocolonisation et la mise en place rapide d'une antibiothérapie agressive durant cette phase sont d'une importance primordiale.

On parle d'infection bronchopulmonaire lorsque la primo-infection est associée à des signes directs ou indirects d'infection [89].

❖ La colonisation intermittente :

La colonisation intermittente est l'étape pendant laquelle l'isolement de la bactérie est inconstant, les cultures seront tantôt positives, tantôt négatives. Cette période est caractérisée par l'isolement de plusieurs souches différentes [89].

❖ La colonisation chronique :

80% des patients mucoviscidosiques 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 [89].

Au fil du temps, la *P. aeruginosa*, acquiert un phénotype « mucoïde » chez les patients atteints de la fibrose kystique, avec synthèse d'exopolysaccharides de type alginate qui facilitent leur adsorption. Les alginates forment un gel (slime) entourant les microcolonies de *P. aeruginosa*.

sa, 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 [88].

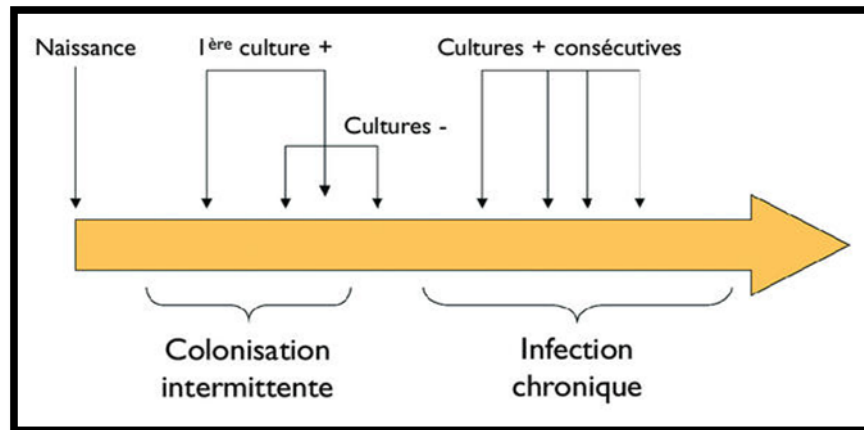


FIGURE 61 : EVOLUTION NATURELLE DE L'ATTEINTE A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La colonisation chronique par *P. aeruginosa* est de mauvais pronostic et est associée à un déclin de l'évolution clinique du patient. Une fois la colonisation chronique établie, il est impossible d'éradiquer la bactérie avec les antibiotiques usuels [88]. On parle d'infection bronchopulmonaire chronique lorsque la colonisation chronique s'associe à des signes directs ou indirects d'infection [89].

Il est important de connaître ces différentes étapes car la stratégie thérapeutique par les antibiotiques dépendra de nombreux critères : du stade de l'infection, de l'état clinique du patient et des données bactériologiques [89].

1.6-5 Autres pathogènes :

➤ Complexe *Burkholderia cepacia* :

Les bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* sont présentes dans le sol, l'eau et les végétaux. Ces bactéries sont des BGN. Elles n'ont pas de pouvoir pathogène chez l'individu sain, mais ce sont des pathogènes opportunistes qui peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales. Le complexe *Burkholderia cepacia* comprend 9 variétés différentes décrites en 1995 par le terme génomovar signifiant « souches phénotypiquement similaires mais génotypiquement hétérogènes » [90]. Différentes études : américaines, canadiennes, et italiennes révèlent que le

génomovar III, actuellement appelé *Burkholderia cenocepacia*, est l'espèce ayant la prévalence la plus élevée chez les patients atteints de la mucoviscidose [91]. Il est important de distinguer les différentes souches car leurs pouvoirs pathogènes ne sont pas les mêmes. Le génomovar III est l'espèce ayant la plus forte létalité, il est corrélé à une détérioration rapide de la fonction respiratoire. Il est capable d'entraîner le « syndrome cepacia » qui correspond à une pneumonie nécrosante associée à une septicémie rapidement létale.

➤ **Stenotrophomonas maltophilia :**

Stenotrophomonas maltophilia est un bacille à Gram négatif, présent dans les milieux humides et responsable d'infections nosocomiales, notamment d'infections respiratoires. Chez les patients atteints de la mucoviscidose l'incidence de l'infection par *S. maltophilia* entre 2006 et 2014 est en augmentation de 6,8 à 10,1% [92]. Contrairement à d'autres bactéries, comme *Pseudomonas aeruginosa*, « sa présence dans les expectorations n'est pas persistante » [93].

➤ **Achromobacter xylosoxidans.**

➤ **Aspergillus fumigatus :** peut provoquer une aspergillose bronchopulmonaire allergique.

➤ **Candida.**

➤ **Mycobactéries.**

➤ **Virus.**

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

Dans une étude tunisienne, la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients tunisiens se produit à un âge moyen plus précoce, soit 5 ans et 1 mois, 4 ans et 9 mois, et 15,6 mois dans différentes séries. De plus, le taux de colonisation est plus élevé chez les patients tunisiens, atteignant 45% dans une série dans le grand Tunis, 83% dans la série de Chaabouni, et 31% dans la série de Khemiri. Ces variations ne peuvent être attribuées uniquement à des facteurs génétiques, mais également à des facteurs environnementaux tels que les condi-

tions sanitaires défavorables, favorisant les transmissions d'infections croisées, ainsi que des thérapeutiques inadaptées ou insuffisantes [53].

En France : En 2011, 43,3 % 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 2021, seulement 34% des patients sont infectés : Le pourcentage de patients MV infectés par *P. aeruginosa* a diminué de 9,3% entre 2011 et 2021. Cette diminution semble profiter à l'émergence de nouvelles espèces bactériennes [52].

Une étude américaine en 2008 rapporte, que 52,5 % des malades sont porteurs de la bactérie après culture des crachats. 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 [88].

Dans notre série, l'ECBC a été réalisé au moment du diagnostic chez 5 patients. Les germes qui ont été trouvés sont :

Le PA (chez 2 enfants) et associé au déclin de la fonction respiratoire (présence d'un syndrome obstructif chez le 1^{er} et un syndrome mixte chez le 2^{ème}) ce qui reflète l'impact de cette infection sur la FR. Le SASM (chez 1 nourrissons) et l'association SA+PA chez 2 nourrissons

2. Manifestations digestives :

L'atteinte digestive est également liée soit au mauvais fonctionnement, soit à l'absence du canal CFTR. Elle se manifeste principalement par un dysfonctionnement pancréatique exocrine. Les signes digestifs deviennent apparents très tôt, dès la naissance, et parfois même pendant la grossesse, en pré-natal. Par exemple, un iléus méconial peut être constaté chez un fœtus atteint de mucoviscidose au cours de la grossesse, ou il peut révéler la maladie chez le nouveau-né. [94].

2.1 Pancréas :

L'insuffisance pancréatique exocrine [95-97] :

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) affecte entre 70% et 80% des personnes atteintes de mucoviscidose dès la naissance. Elle se caractérise par une sécrétion insuffisante de lipase, trypsine et chymotrypsine, entraînant un syndrome de maldigestion et de malabsorption des graisses et des protéines. Cela a des conséquences néfastes sur l'état nutritionnel en provoquant des carences en vitamines liposolubles A, D, E, K, ainsi qu'en acides gras essentiels. De plus, le manque de sécrétion d'amylase pancréatique conduit à une maldigestion de l'amidon, entraînant une fermentation bactérienne colique accrue, dont les conséquences restent partiellement comprises. Il est important de noter que la stéatorrhée n'est pas la seule responsable des pertes caloriques par les selles. On peut ajouter également les pertes liées aux bactéries coliques, ainsi qu'à la malabsorption causée par les anomalies du mucus intestinal et de la motricité digestive. Selon une étude, les patients atteints de mucoviscidose connaissent des pertes énergétiques fécales évaluées à environ 40 % dues à la stéatorrhée et 30 % à la masse bactérienne fécale. Même en l'absence de stéatorrhée pathologique, on estime que les pertes énergétiques fécales sont d'environ 2 kcal par gramme de selles.

Une corrélation génotype-phénotype a été observée concernant l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE). Environ 97 à 98 % des patients porteurs de la mutation homozygote delta-F508, qui représente environ la moitié des patients, présentent cette condition. En revanche, chez les patients hétérozygotes composites pour la mutation delta-F508, ce taux est de 72 %, et il est seulement de 36 % chez ceux ayant une mutation différente.

L'absence d'insuffisance pancréatique exocrine constitue un facteur positif, associé à un meilleur état nutritionnel, une fréquence réduite des infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, et une dégradation minimale de la fonction respiratoire.

L'IPE se manifeste cliniquement uniquement lorsque plus de 90 % du pancréas est endommagé. Les symptômes de l'IPE non ou insuffisamment traitée incluent une diarrhée graisseuse, des douleurs abdominales, un ballonnement, voire un prolapsus rectal. Ces symptômes peuvent contribuer à la dénutrition, ayant des effets délétères sur la fonction respiratoire. Il est important de noter que l'IPE peut survenir secondairement même chez des patients initialement considérés comme ayant une fonction pancréatique suffisante, soulignant ainsi la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction pancréatique.

Pour évaluer la sécrétion enzymatique du pancréas de façon précise cela nécessite la réalisation d'un tubage duodéal. Ce test invasif n'est jamais utilisé en pratique clinique.

L'étude de la stéatorrhée implique la mesure de la quantité de graisses fécales (exprimée en grammes par 24 heures) au cours d'un recueil de selles effectué sur une période d'au moins 3 jours consécutifs. Idéalement, le coefficient d'absorption des graisses est calculé selon la formule $[(\text{graisses ingérées} - \text{graisses excrétées}) / \text{graisses ingérées}] \times 100$. Une stéatorrhée est considérée comme anormalement élevée lorsque le coefficient d'absorption est inférieur à 90-93 % chez les enfants de plus d'un an. Il est important de noter que même en cas d'IPE sévère, la sensibilité de la mesure de la stéatorrhée n'excède pas 70 %, et sa spécificité est d'environ 60 à 75 %. Malgré ses limites, notamment la nécessité de collecter les selles pendant 3 jours consécutifs, la mesure de la stéatorrhée demeure la principale méthode pour évaluer de manière objective l'efficacité de la supplémentation en enzymes pancréatiques (EP).

Le dosage de l'élastase fécale, qui reste non dégradée pendant le transit intestinal, est considéré comme un indicateur fiable de la sécrétion exocrine du pancréas. Un avantage majeur de ce dosage est qu'il peut être effectué sur un seul échantillon de selles. Les valeurs normales se situent au-dessus de 200/gramme de selles, et pour les cas d'IPE sévères, la sensibilité est d'environ 98 %, tandis qu'elle est d'environ 70 % pour les cas d'IPE modérées. Il est important de noter que la prise d'enzymes pancréatiques n'affecte pas ce dosage.

Dans notre série : L'IPE était retrouvée chez 5 patients (50%) : Il est important de souligner que le diagnostic d'IPE dans notre série était évoqué sur la seule constatation clinique de la diar-

rhée 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.

2.2 L'atteinte hépato-biliaire [97] :

L'anomalie d'expression de la protéine CFTR au niveau des cellules épithéliales biliaires peut provoquer une augmentation de la viscosité de la bile avec une obstruction des canalicules biliaires. Ces lésions, sont 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 des 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.

Effectivement, il n'existe pas de corrélation démontrée entre le génotype et le phénotype dans le contexte de la mucoviscidose. Chez le nouveau-né, la mucoviscidose peut se révéler par un ictère cholestatique transitoire. Après la période néonatale, il est fréquent de constater une augmentation modérée des transaminases et/ou de la gamma GT, souvent isolée et généralement résolutive de manière spontanée (observée chez 10 à 35 % des patients). Il est important de souligner qu'il n'existe aucune corrélation entre l'intensité des anomalies biologiques et la gravité des lésions anatomiques. La présence d'une hépatomégalie de consistance normale ou molle est souvent associée à une stéatose.

Dans notre série, aucun patient n'a présenté une atteinte hépato-biliaire. Cependant, on a constaté un décès dans la fratrie du cas 4 à l'âge de 6 mois dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire sur cirrhose, associé à une diarrhée chronique. Dans ce contexte, une mucoviscidose doit être suspectée devant ce tableau clinique, en particulier compte tenu du contexte familial. Tout cela témoigne de la fréquence des manifestations et complications digestives associées à la mu-

coviscidose, et elles 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* [98] :

Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID), également connu sous le nom d'équivalent d'iléus méconial chez le nouveau-né, est une pathologie récurrente chronique, parfois spécifique de la mucoviscidose. Cette condition est caractérisée par une obstruction variable du tube digestif, souvent initiée dans la région iléo-caecale. Cette obstruction entraîne un épaississement, un œdème et une accumulation de matériel compact dans l'intestin grêle.

L'enfant se plaint de douleurs abdominales à type de crampes, souvent au niveau de la FID, associées à une distension abdominale, une anorexie et une perte de poids variable. L'examen abdominal peut révéler la présence d'une masse dans la région iléo-caecale lors de la palpation, similaire aux mucocèles appendiculaires. Le transit intestinal peut être relativement conservé et peu altéré par rapport aux habitudes de l'enfant. Dans la plupart des cas, l'obstruction intestinale est partielle, mais elle peut évoluer vers une obstruction totale, caractérisée par des vomissements et une distension abdominale significative. Cette symptomatologie peut être indicative d'une mucoviscidose, incitant ainsi à la réalisation d'un test de la sueur pour confirmer le diagnostic.

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

- *L'iléus méconial* [98] :

L'iléus méconial est une obstruction intestinale néonatale qui se caractérise par l'absence de progression du méconium dans l'iléon terminal. Ce type d'occlusion survient fréquemment dans la région iléo-caecale et se manifeste généralement au cours des premières 48 heures de vie par un ballonnement abdominal et des vomissements éventuels.

L'iléus méconial 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 de gène du nourrisson ; elle n'est pas l'apanage exclusif des cas avec IPE, même si l'IPE est presque toujours présente.

Dans notre série, 1 patient (cas 3) a présenté un antécédent d'ONN sur bouchon méconial opéré à J7 de vie. Cela s'est manifesté par une distension abdominale, vomissement bilieux, absence d'émission méconial avec présence de bille de méconium au niveau des dernières anses iléales et au niveau du colon. Ce patient a été admis après 7 mois dans notre formation pour symptomatologie respiratoire.

– ***Constipation*** [98] :

Il est essentiel de différencier la constipation d'autres conditions telles que le SOID et de rechercher les causes de constipation en premier lieu. L'évaluation du transit intestinal et la palpation abdominale devraient être réalisées à chaque visite médicale. Des fissures anales peuvent également être observées. L'enrichissement du régime en fibres et l'augmentation de l'apport hydrique peuvent s'avérer bénéfiques. Il est crucial de souligner que la constipation ne doit jamais être traitée en réduisant la posologie des extraits pancréatiques.

On n'a pas retrouvé ses signes chez aucun patient de notre série.

– **Pathologie appendiculaire** [98] :

▪ **Appendicite aiguë** :

La survenue d'une appendicite est plus rare chez les patients atteints de mucoviscidose (1-2%) que dans la population générale (7%). Il faut la distinguer d'une entité spécifique à la mucoviscidose qui est la mucocèle appendiculaire.

▪ **Mucocèle appendiculaire** :

Evoqué devant l'association de douleurs abdominales de façon répétitives avec la présence d'une masse oblongue palpée dans la FID sans signes inflammatoires, il est repérable par l'échographie abdominale centrée sur la FID (appendice épais distendu par le mucus épais) et

confirmée par l'opacification (lavement baryté). L'intervention chirurgicale consiste en la réalisation d'une appendicectomie avec ablation d'une collerette caecale pour éviter les récives ; elle est indiquée lors d'une symptomatologie douloureuse afin d'éviter les formes compliquées d'abcès ou de perforation en amont.

– **Prolapsus rectal [98] :**

Plus fréquent au moment de l'apprentissage de la propreté, on peut l'observer quel que soit l'âge. La diarrhée, la constipation 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.

2.4 Le Reflux Gastro-Oesophagien :

La fréquence du RGO est élevée dans la mucoviscidose, cela a pu être évalué par les études pH-métriques. Des régurgitations ou des brûlures épigastriques sont très évocatrices. À l'âge pédiatrique, sa fréquence est encore plus importante (jusqu'à 76 %). On n'a pas des données exactes pour préciser la fréquence avec laquelle le reflux aggrave la maladie pulmonaire ou vice-versa, mais il y a probablement 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 par le biais du travail ventilatoire et diminuer les ingesta (anorexie).

La pathogénie du RGO est multifactorielle : les relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage, l'élévation de la pression thoraco-abdominale, les expirations prolongées au cours de la kinésithérapie, les médicaments alpha-adrénergiques et la théophylline. Une hypersécrétion gastrique est fréquemment signalée chez les patients, rendant le RGO plus agressif pour la muqueuse œsophagienne [98].

TABLEAU XIV : REPARTITION DES PATHOLOGIES HEPATIQUES ET DIGESTIVES RETROUVEES AU COURS DE LA MU-COVISCIDOSE SELON LES CLASSES D'AGE EN FRANCE[52].

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Fonction pancréatique exocrine anormale	499	589	699	738	741	653	665	513	850	5947	80.2%
Reflux gastro-oesophagien traité	98	88	121	162	273	291	310	260	495	2098	28.3%
Maladie hépatique	38	77	165	228	206	168	160	118	165	1325	17.9%
- Sans cirrhose	33	70	128	161	138	120	112	85	121	968	13.0%
- Cirrhose avec hypertension	.	3	14	33	31	22	17	9	13	142	1.9%
- Cirrhose sans hypertension	1	1	12	25	26	18	27	19	25	154	2.1%
Hémorragie digestive	1	.	2	.	.	.	1	.	2	6	0.1%
Calculs biliaires	3	11	14	20	23	35	37	44	65	252	3.4%
Obstruction intestinale	13	15	17	20	35	22	24	20	31	197	2.7%
Pancréatite aiguë	.	5	7	7	10	7	7	12	25	80	1.1%

Registre français de la mucoviscidose 2021

Dans notre série, 1 patient (cas 3) qui a présenté une RGO depuis la naissance, et qui a été traité symptomatiquement.

2.5 Dénutrition et Retard Staturo-Pondéral :

La dénutrition et le retard staturo-pondéral sont constants à un stade évolué de la maladie et sont la conséquence de l'association de facteurs diverses :

- Hypercatabolisme intrinsèque : accélération du métabolisme du fait de l'infection chronique et l'augmentation des dépenses énergétiques basales, même en dehors de tout épisode respiratoire ; entraînant une augmentation des besoins.
- Pertes énergétiques (pancréatiques, intestinales et biliaires) : par maldigestion des graisses et des vitamines liposolubles ADEK, une perte des sels biliaires avec créatorrhée.
- Défaut d'apport multifactoriel : la colonisation par le pyocyanique responsable d'exacerbation broncho-pulmonaire récidivantes, vomissement répétés associée à la toux, RGO avec œsophagite, encombrement respiratoire chronique, dyspnée, douleur

abdominale, syndrome dépressif, troubles du comportement alimentaire ou association à une maladie cœliaque ou à une maladie de Crohn [97,98].

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

Dans notre série : au moment du diagnostic, 9 patients soit (90%) avaient soit un retard de croissance pondéral (4 patients) ou staturο-pondéral (5 patients), il était parfois profond allant jusqu'à -4DS pour le poids et la taille chez certains 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, et avec l'existence d'une infection respiratoire chronique, elle accélère la dégradation de la fonction respiratoire et aggrave le pronostic vital.

2.6 Maladie de Crohn et mucoviscidose [99]:

Selon la littérature, le risque de survenue de la maladie de Crohn est 17 fois plus élevée chez les patients CF que la population pédiatrique normale. Cette prédisposition s'intégrerait dans le cadre de conflits immunologiques.

2.7 Evaluation de l'état nutritionnel [100]:

2.7-1 Paramètre nutritionnels cliniques :

L'évaluation de l'état nutritionnel lors de chaque consultation (environ tous les 3 mois) est très importante afin de 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 100 % de poids idéal pour la taille ; 85 à 89 % traduit 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.

La prise en charge nutritionnelle est indiquée chez 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.

2.7-2 Calcul des besoins caloriques :

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.

2.7-3 paramètres biologiques :

Les vitamines lipo-solubles A et E, le TP témoin d'une hypovitaminose K, pour le métabolisme phosphocalcique, la 25-OH vit D doivent être régulièrement dosés une fois par an en moyenne. Il faut évaluer également la minéralisation osseuse surtout chez l'adolescent, afin de repérer les ostéopénies, fréquentes chez l'adulte.

3. Autres manifestations :

3.1 Le diabète insulino-dépendant :

Il est parmi les conséquences de l'extension de la fibrose pancréatique aux ilots de Langerhans, et donc de la diminution voire la disparition de la sécrétion d'insuline, mais il est également provoqué par d'autres facteurs tels que : les surinfections, la malnutrition, l'anomalie du transit intestinal et le dysfonctionnement hépatique [101].

Actuellement, le diabète touche presque un tiers des patients après 20 ans, et la moitié des patients après 30 ans. Le diabète de la mucoviscidose représente un facteur majeur de morbi-mortalité à tous les stades de la maladie, comme il se caractérise par une phase préclinique d'intolérance au glucose particulièrement longue, pouvant atteindre jusqu'à 10 ans [101].

L'obtention d'une normoglycémie par un traitement insulinique débuté très précocement au stade de diabète, permet de ralentir le déclin de la fonction respiratoire et de l'état nutritionnel. Le dépistage systématique du diabète à sa phase silencieuse 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 la mucoviscidose [101].

Selon les données du Registre anglais de la mucoviscidose, le suivi d'une cohorte de 5 800 patients atteints de mucoviscidose quelle que soit la tranche d'âge rapportent une sur-mortalité liée au diabète. Ce dernier représente également un facteur de risque majeur de l'atteinte pulmonaire. 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 fonction respiratoire moins bonne attestée par une chute du VEMS et la CV, et à une diminution également de l'IMC [102].

Enfin, la durée et l'importance de l'hyperglycémie sont déterminantes pour l'apparition des complications micro-vasculaires comme pour les autres formes de diabète. Ainsi, une prévalence élevée de la rétinopathie diabétique a récemment été rapportée dans cette population [103,104].

TABLEAU 2 : COMPARAISON DU DIABETE DE LA MUCOVISCIDOSE AVEC LE DIABETE DE TYPE 1 ET DE TYPE 2 [101]

	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 auto-immune	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, on n'a pas trouvé un diabète lié à la mucoviscidose chez aucun patient. Et cela peut s'expliquer par la tranche d'âge traitée dans notre étude qui est précoce pour la survenue du diabète (entre 5 mois et 14 ans), et par l'absence de dépistage à la phase silencieuse chez les deux patients qui sont âgés plus de 10 ans (13 ans et 14 ans).

3.2 Les manifestations ostéo-articulaires :

L'allongement de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'accompagne de l'apparition de nouveaux aspects de la maladie. La déminéralisation osseuse est désormais reconnue comme une caractéristique de la mucoviscidose et ses complications sont devenues un véritable problème dans la prise en charge des patients.

Les résultats sont plus hétérogènes dans la population pédiatrique. 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'ostéoporose concerne 20 à 28 % des enfants et l'ostéopénie 33 à 47% d'entre eux. Ce déficit reste discuté chez les enfants prépubères. Les facteurs de risque de cette déminéralisation osseuse sont divers :

- ✓ La dénutrition.
- ✓ Le retard pubertaire et l'hypogonadisme.
- ✓ L'infection pulmonaire chronique qui induit le découplage du remodelage osseux.
- ✓ Le déficit en vitamines liposolubles D et K.
- ✓ Le rôle de la protéine CFTR dans la formation osseuse : la CFTR semble être présente dans les ostéoblastes et ostéoclastes et son absence pourrait altérer directement ou indirectement l'homéostasie calcique.
- ✓ La prise des corticoïdes [105].

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

Par ailleurs, des arthrites non spécifiques sont possibles. Une arthropathie secondaire à la prise de fluoroquinolones doit être éliminée [106].

3.3 L'atteinte ORL [64]:

Les patients atteints de mucoviscidose sont ainsi prédisposés 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.

On trouve la sinusite en premier lieu, qui est généralement source de douleurs faciales. L'épaississement des sécrétions dans la mucoviscidose et les polyposes naso-sinusiennes favorisent la survenue d'infections au niveau des sinus, d'où une augmentation de la fréquence des sinusites.

La PNS correspond à la présence de polypes œdémateux qui se développent au niveau de la muqueuse des sinus et des fosses nasales. Elle est rare normalement 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.

Dans notre série, aucun patient n'a présenté des manifestations naso-sinusiennes.

3.4 c-4) La déshydratation aigue :

On peut observer une inversion du flux ionique au niveau des glandes sudoripares, d'où une concentration plus élevée en chlore dans la sueur des patients mucoviscidosiques. On remarquera 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 aigue. Ces patients ne ressentent pas toujours la soif car la perte d'eau est moins importante que la perte de sel [64].

3.5 Les manifestations allergiques :

L'allergie au cours de la mucoviscidose cause un problème surtout nosologique. En effet, les réactions immunologiques à IgG et /ou IgE médiées à l'aspergillus quasi constante au cours de l'évolution, précèdent l'ABPA, qui touche 10% des enfants atteints de mucoviscidose.

Sans oublier aussi le risque accru d'allergie aux β -lactamines lors de l'administration d'antibiothérapie [107].

3.6 les manifestations cardiaques [98]:

Comme pour diverses pathologies pulmonaires chronique, le ventricule droit représente la première cible du retentissement cardiaque. 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.

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

Aucun patient de notre série n'a développé des complications cardiaques.

3.7 Les manifestations génitales [98] :

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

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

Les manifestations cliniques de la mucoviscidose sont donc diverses et les tableaux cliniques peuvent être trompeurs ; les complications seront majeures s'il y a un retard diagnostique car les pronostic fonctionnel et aussi vital sont mis en jeu. Pour cela, 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).

III. Diagnostic et dépistage de la mucoviscidose :

Selon la littérature décrite dans la partie Diagnostic de la mucoviscidose, 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 10 patients, il a été renouvelé chez 5 patients pour confirmer le diagnostic. Il a été positif chez tous les patients (100%) avec un taux moyen du chlore sudoral à 94,1 mmol/l et des extrêmes allant de 60 à 166 mmol/l.

L'élastase fécale a été réalisé chez les 6 patients présentant des signes digestifs (vomissement, diarrhée grasseuse) afin d'étudier l'intégrité de la fonction pancréatique exocrine, 5 patients parmi eux avaient une élastase fécale inférieure à 200 ug/g voire effondrée (chez 3 patients) et normale chez un seul patient ce qui conforme aux données de la littérature, avec un taux moyen à 62,93 ug/g et des extrêmes allant de 0,3 à 336 ug/g.

Sur le plan génétique : l'étude génétique a été réalisée chez 4 patients, 2 parmi eux ont révélés positif pour la mutation F508del, alors qu'on n'a pas identifier le gène chez les deux autres.

La mutation $\Delta F508$ étant la plus fréquente aussi bien dans les populations européennes : 88% des mutations du gène CFTR au Danemark, 83,3% en France et 50% en Italie 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 une série marocaine de 43 cas [59] ; 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 : N1303K, 711+1G>T, G542X, E1104X.

TABLEAU XVI : FREQUENCE DE LA MUTATION DELTA F508 SELON LES PAYS.

France (selon RFM de 2021) [52]	Tunisie (série de 33 cas) [54]	Algérie (série de 24 cas)	Notre série de 10 cas	Maroc : série de 43 cas [59]	ALGERIE cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas [57]	Cohorte Maghrébine de Lyon : 25 patients [57]
DelF508 83,1%	DelF508 51%	DelF508 18,75%	DelF508 20%	DelF508 52%	DelF508 15,6%	DelF508 30%

Concernant le dépistage néonatal de la mucoviscidose, il demeure inexistant au Maroc.

IV. Evolution et critères pronostiques :

1. Evolution :

La mucoviscidose été une maladie exclusive de l'enfant depuis longtemps : 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 précoce de la maladie, à la mise en place d'équipe multidisciplinaire dans des centres de soins spécialisés (médecins, kinésithérapeutes, infirmier(s)), et l'application de protocoles thérapeutiques rigoureux dans les pays développés. La médiane de survie des patients atteints de mucoviscidose est actuellement de l'ordre de 30 ans en France selon les données de l'observatoire national de la mucoviscidose, 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 [108].

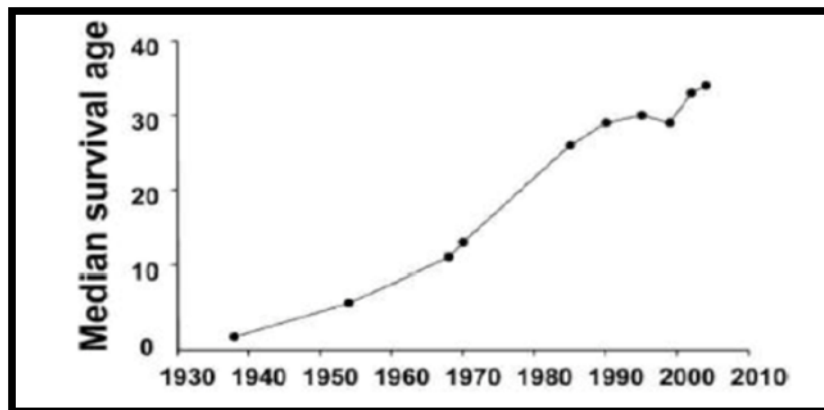


FIGURE 62 : MEDIANE DE SURVIE AU FIL DES ANNEES

Si la médiane de survie atteint à peu près de 30 ans actuellement, les enfants naissent aujourd'hui avec cette pathologie ont une espérance de vie de plus de 50 ans dans les pays qui adoptent le dépistage néonatal [109].

2. Pronostic :

Le pronostic de la mucoviscidose dépend principalement de l'atteinte respiratoire, qui s'est amélioré considérablement grâce au diagnostic plus précoce par le biais du dépistage néonatal et à la prise en charge spécialisée [97].

En effet, l'évolution de la fonction respiratoire avec le temps est un élément essentiel de la surveillance de tout enfant atteint de mucoviscidose quel que soit son âge. Cette surveillance repose sur des paramètres fonctionnels multiples, cliniques et paracliniques. La vitesse de déclin du VEMS est un paramètre d'évaluation important surtout chez le grand enfant et l'adolescent et rentre parmi les critères de mise sur liste de transplantation. Actuellement, cette surveillance peut être instaurée très tôt et permet de guider la prise en charge [97].

Dans une cohorte de 48 nourrissons atteints de mucoviscidose, leur suivi depuis les premiers mois de vie de 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 de DEM75 paraît plus sensible pour détecter cette obstruction. Ceci montre 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 des élé-

ments primordiales afin d'optimiser la prise en charge respiratoire et de retarder le plus possible l'apparition de lésions bronchiques irréversibles [79]. **L'infection à P. Aeruginosa est donc un facteur pronostique majeur.**

A noter que plusieurs autres facteurs conditionnent le pronostic de cette maladie chronique, il faut donc distinguer les facteurs qui peuvent être directement influencés par la qualité de la prise en charge et les facteurs sur lesquels le traitement n'a actuellement que peu de prise (facteurs environnementaux) ou pas de prise (facteurs génétiques). Ces facteurs pronostiques sont résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU XVII : FACTEURS INFLUENÇANT LE PRONOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE

Facteurs liés à la PEC	Facteurs génétique	Facteurs d'environnement
<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic plus précoce (dépistage néonatal)- Prise en charge précoce dans un centre spécialisé- Qualité du centre spécialisé	<ul style="list-style-type: none">- Liés au gène CFTR- Liés à d'autres gènes (dits modificateurs)	<ul style="list-style-type: none">- Pauvreté- Tabac- Pollution- Climat

Dans notre étude, l'évolution a été marquée par la survenue de plusieurs complications de gravité variable, surtout d'ordre respiratoire, 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 6 patients, une stabilisation chez 3 patients et une aggravation chez 1 patient qui a été décédé par la suite (cas 1).

L'évolution sur le plan digestif était satisfaisante pour les patients sous extraits pancréatiques avec une croissance staturo-pondérale bonne.

Le pronostic est bien évidemment dépendant de plusieurs facteurs (le retard diagnostique, la sévérité de l'atteinte respiratoire, la dénutrition, la qualité de prise en charge, la difficulté d'accès

aux soins, les conditions socio-économiques...) qui caractérisent la mucoviscidose dans notre pays.

TABLEAU XVIII : EVOLUTION ET SUIVI DES PATIENTS

	Tunisie série de 33 cas [54]	Notre série de 10 cas	Maroc Série de 43 cas (2018) [59]	ALGERIE Cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas [57]	Cohorte Maghrébine de Lyon :25 patients [57]
Durée de suivi	Moyenne de 7 ans (entre 1 an et 28 ans)	20 mois	22 mois (3 mois à 8 ans)	30 mois	60 mois
Perdus de vue	3 patients	3 patients	7 patients	0 patient	0 patient
Décès	10 patients (30%)	5 patients (50%)	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	6 ans	7 ans (10 mois à 17 ans)	
Age moyen des patients vivants		11 ans avec des extrêmes entre 3 ans et 19 ans	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

V. Les traitements de la mucoviscidose :

La prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose actuellement reste essentiellement basée sur les traitements symptomatiques. Bien que leur indéniable bénéfice sur l'évolution des malades et l'amélioration de leur espérance de vie ; ils demeurent lourds et semblent pour certains d'entre eux atteindre leurs limites. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours de développement et d'évaluation grâce à la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, ce qui a permis d'identifier les nouvelles cibles thérapeutiques : agir de manière directe 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 prise en charge de la mucoviscidose est multidisciplinaire étant une maladie à manifestations multiples, faisant appel à la collaboration et à la concertation entre les différents intervenants de l'équipe des soins : médecin, kinésithérapeutes, infirmiers, psychologues, spécialistes d'organes impliqués (ORL, hépato gastroentérologie...), assistantes sociales.

1. TRAITEMENTS A VISEE RESPIRATOIRE :

1.1 L'antibiothérapie :

1.1-1 Principes généraux de l'antibiothérapie [110]:

Il est indiscutable que l'antibiothérapie a contribué largement 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 ralentir le déclin de la fonction respiratoire. Ces infections sont dues dans la majorité des cas à trois germes principaux de virulence variable : S.aureus, P.aeruginosa, H.influenzae, ainsi qu'à de nouveaux microorganismes qui pourraient être identifiés : mycobactéries atypiques, BGN non fermentant... comme décrit ci-dessus.

La chronicité et la sévérité de l'infection pulmonaire dans la mucoviscidose imposent une stratégie antibiotique tenant compte :

- **Le 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.
- **Les 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 sont temps-dépendantes comme les bêta-lactamines, et leur tolérance.
- **Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques** : la mucoviscidose atteint des organes intervenant dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments (cœur, foie, tractus digestif, rein). Cela peut en résulter diverses modifications pharmacologiques : dans les formes peu évoluées, la résorption des médicaments au niveau digestive est souvent retardée et la demi-vie apparente d'élimination diminuée du fait d'une augmentation de leur clairance totale. Concernant 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 [111].

Les critères d'évaluation de l'efficacité thérapeutique sont cliniques en premier (fièvre, symptomatologie respiratoire et l'état général de l'enfant), fonctionnels (fonction respiratoire), puis biologiques (marqueurs de l'inflammation et l'infection), et microbiologiques (ECBC à la fin du traitement : diminution de la numération des germes).

L'antibiothérapie ne peut être efficace qu'en association aux autres grands axes thérapeutiques que sont la lutte contre l'obstruction bronchique et le maintien d'un état nutritionnel.

1.1-2 Traitement de l'infection à Staphylococcus aureus :

Staphylococcus aureus est une bactérie appartenant à la flore commensale du nasopharynx et de la peau. Il sera donc utile de prévenir toute contamination par des mesures d'hygiène à la portée de tous. Ce germe a été le premier reconnu comme responsable d'infection bronchopul-

monaire chez les patients jeunes. Il est capable de se lier à l'épithélium respiratoire et d'échapper aux défenses de l'organisme grâce à la production d'un slime protecteur.

L'antibioprophylaxie primaire contre *S. aureus* n'est pas recommandée chez l'enfant ou le nourrisson atteints de la mucoviscidose étant donné qu'elle expose le malade à une colonisation fréquente et plus précoce par *P. aeruginosa*.

Deux situations sont possibles en cas d'exacerbation 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.

SASM sont les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et SARM les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline.

❖ **Traitement des infections à SASM [112]:**

Ces souches sont sensibles très souvent à de nombreux antibiotiques, le traitement consiste en général 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, une association de l'acide fusidique à la rifampicine est possible (deux antibiotiques à ne jamais utiliser en monothérapie car le risque de développer des résistances augmente).

En cas d'infection sévère ou d'échec d'une antibiothérapie première per os, il sera conseillé d'effectuer une antibiothérapie par voie parentérale.

La persistance de la bactérie dans les ECBC après traitement pourra conduire selon le consensus de 2002 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®).

❖ **Traitement des infections à SARM :**

Les antibiotiques les plus souvent actifs sur les staphylocoques résistants sont la rifampicine et la pristinaïmycine (PYOSTACINE®). La bithérapie associant ces deux antibiotiques est recommandée en première intention selon un consensus de 2002.

La pristinamycine appartient à la classe des synergistines. La prise du médicament se fait au moment des repas en 2 à 3 prises par jour. Les principaux effets indésirables sont digestifs surtout : nausées, diarrhée et pesanteur gastrique. La pristinamycine existe seulement sous forme de comprimés mais il est possible de les écrasés pour les jeunes enfants.

L'acide fusidique et le cotrimoxazole sont eux aussi généralement actifs et seront utilisés en association avec la rifampicine par exemple [85]. D'autres alternatives sont envisageables avec les glycopeptides (vancomycine ou téicoplanine) ou le linézolide. La vancomycine et la téicoplanine (TARGOCID®) sont réservés au milieu hospitalier. Au moment du traitement il faut surveiller l'hémogramme ainsi que la fonction rénale et auditive du patient. Le linézolide (ZYVOXID®) est un antibactérien de la famille des oxazolidinones, prescrit uniquement chez l'adulte (plus de 18 ans). La durée maximale du traitement par linézolide est de 28 jours avec une surveillance hématologique nécessaire. Ce médicament est inscrit sur la liste de rétrocession. Pour les formes graves une bithérapie par voie intraveineuse peut être envisagée (**voir annexe 5**)[113].

1.1-3 Traitement de l'infection à Haemophilus influenzae [112]:

Cette bactérie est naturellement sensible à de nombreux antibiotique, les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, les sulfamides et cyclines. Une durée de 15 jours d'antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique ou par céphalosporine est suffisante en général pour réduire l'inoculum voire éradiquer la bactérie.

1.1-4 Traitement de l'infection à Pseudomonas aeruginosa :

L'objectif principal est de retarder la primocolonisation à P. aeruginosa (PA)le plus longtemps possible. Le traitement prophylactique primaire repose sur les mesures d'hygiène en premier plan. Comme, par exemple, se laver les mains très régulièrement, ne pas avoir d'eau stagnante à la maison, nettoyer les surfaces à l'eau de javel ou encore détartrer la robinetterie chaque semaine. Pour l'antibiothérapie on distingue la primo-colonisation et l'infection chronique. L'administration des antibiotiques peut se faire en monothérapie ou en association par voie orale, intraveineuse ou inhalée [113].

a) **Traitement de la primo-colonisation :**

Dès l'apparition de PA, on commence une antibiothérapie précoce et agressive, dans le but d'éradiquer le germe au moins transitoirement. Plusieurs protocoles existent, mais aucun consensus ne préconise l'utilisation d'un protocole ou d'un autre. De manière générale les antibiotiques seront plutôt utilisés en association afin d'éviter les résistances.

La plupart des équipes françaises préconisent l'association de deux antibiotiques bactéricides, un aminoside et une bêta-lactamine par voie intraveineuse pendant 14 à 21 jours, suivis ou non d'une aérosolthérapie par colistine durant 3 à 6 mois. La céftazidime (FORTUM®, FORTUMSET®) est la bêtalactamine la plus souvent employée pour sa bonne tolérance veineuse, c'est une céphalosporine de troisième génération. La posologie est de 200 à 250 mg/kg/jour, elle peut être administrée soit en injection intraveineuse soit en perfusion continue. L'aminoside, le plus utilisé est la tobramycine (NEBCINE®, TOBI®) administré par voie intraveineuse en une seule prise journalière afin de réduire sa toxicité. En effet les aminosides sont ototoxiques et néphrotoxiques, une surveillance rénale et auditive est donc nécessaire lors du traitement.

Suite à cette antibiothérapie, on pourra prescrire des aérosols de tobramycine durant 6 mois. La posologie utilisée classiquement 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.

Au Danemark, des équipes préfèrent utiliser la ciprofloxacine par voie orale, à une posologie de 30 mg/kg/j répartis en deux prises, associée à la colistine en aérosol (1 MUI deux fois par jour) pendant 21 jours. La ciprofloxacine (CIFLOX®) est un antibiotique appartenant à la classe des fluoroquinolones. L'administration se fait au cours des repas. Les fluoroquinolones sont en

général bien tolérés mais elles sont photosensibilisantes et peuvent entraîner des troubles tendineux [113,114].

b) Traitement de l'infection chronique :

La colonisation chronique est définie par la présence de PA pendant 6 mois sur 3 ECBC successivement positifs à au moins un mois d'intervalle. L'antibiothérapie a pour but de réduire l'inoculum bactérien, d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire. La chronicité de l'infection impose une stratégie à long terme dans le but d'éviter l'apparition précoce de souches multirésistantes. Pour cela il sera 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. Pour le cas de cures rapprochées, il peut parfois être utile de poser une chambre à cathéter (ou Port-a-cath®).

Pour créer un espace entre les cures, on met parfois en place à partir de l'âge de 6 ans, des nébulisateurs de tobramycine de 28 jours suivies de 28 jours d'arrêt pendant un an. La posologie sera donc de 300mg matin et soir. L'avantage des nébulisations est 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 faudra toujours évaluer les fonctions rénale et auditive avant de commencer le traitement, d'autant plus si un traitement parentéral a été effectué au préalable. En outre, 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 la PA dans certains cas peut être due à des facteurs divers. En effet, la modification du pH ou l'association à des bêta-lactamines peut diminuer voire annuler l'activité des aminosides, d'où le 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.

L'absence d'éradication de la bactérie n'influence pas forcément l'amélioration de l'état clinique. Néanmoins, on remarque que l'amélioration de la fonction respiratoire est généralement de plus courte durée.

Dans le cas où l'évolution de l'état clinique ne s'améliore pas malgré une antibiothérapie bien conduite, il sera recommandé d'effectuer une deuxième antibiothérapie en association.

c) Traitement de fond :

Un traitement antibiotique au long cours de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* par macrolides, notamment l'azithromycine (Zithromax®) qui possède une action antibiotique et une action anti-inflammatoire, semblerait diminuer les exacerbations et la détérioration de l'état respiratoire. La posologie est 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 l'antibiothérapie inhalée anti-PA étaient limitées à deux classes d'antibiotiques : les polymixines (colistine) et aminosides (en particulier la tobramycine). Plus récemment l'azithromycine inhalée a été mise à disposition pour les patients atteints de mucoviscidose.

L'antibiothérapie inhalée constitue actuellement l'un des traitements majeurs dans la mucoviscidose. Par exemple aux Etats-unis, la prévalence de l'utilisation de l'azithromycine inhalée chez des patients mucoviscidosiques recevant des antibiotiques inhalés est passée de 4% à 39% entre 2009 et 2012 et celle de la tobramycine inhalée entre 69% et a 71%.

En 1999, Ramsey et coll, dans une étude prospective randomisée ayant inclus 520 patients, observent une augmentation de 10 % du VEMS sous Tobi® (tobramycine inhalée 300 mg/5 mL de formulation spéciale sans conservateur), à la posologie de 300 mg deux fois par jour d'une durée de 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 to-

bramycine représente le seul antibiotique officiellement enregistré à l'usage de nébulisation (voir annexe 6)[110].

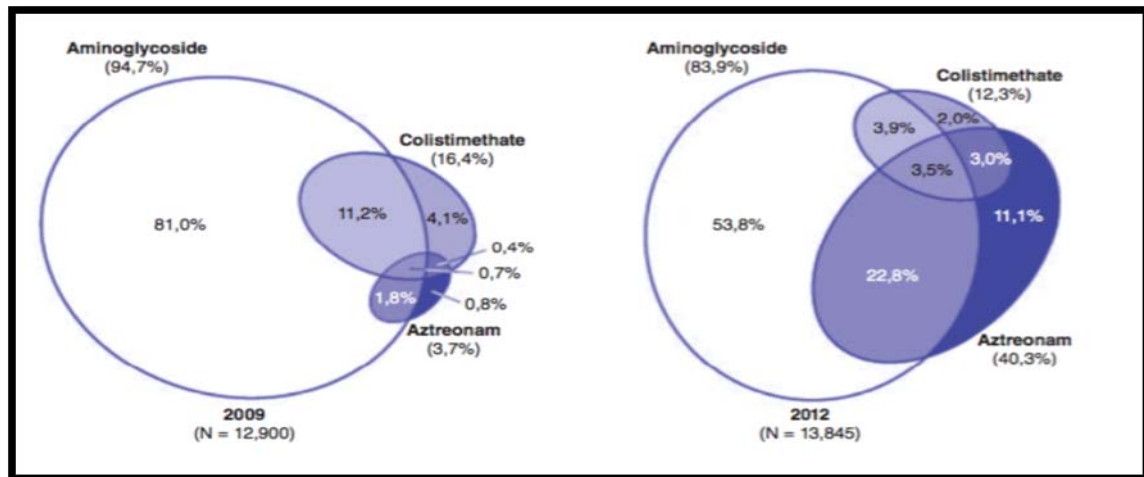


FIGURE 63 : PREVALENCE DES ANTIBIOTIQUES INHALES EN 2009 (A GAUCHE) ET 2012 (A DROITE). LES ZONES EN ELLIPSES QUI SE CHEVAUCHENT INDIQUENT LES PATIENTS QUI REÇOIVENT PLUS D'UNE CLASSE D'ANTIBIOTIQUES INHALES D'APRES CFF.

1.1-5 Traitement de l'infection à *Stenotrophomonas maltophilia* :

La pipéracilline associée au tazobactam, les quinolones et le cotrimoxazole sont les antibiotiques les plus souvent actifs sur cette bactérie. Pour les germes multirésistants la minocycline peut être efficace. Le cotrimoxazole est une association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime (BACTRIM®, BACTRIM FORTE®) appartenant à la famille des sulfamides. Il est conseillé lors de son administration de boire beaucoup d'eau afin d'éviter la formation de cristaux car les sulfamides sont peu solubles dans l'eau. Les sulfamides sont photosensibilisants par conséquent toute exposition solaire est déconseillée. A ne pas oublier la nécessité d'une surveillance hématologique [114].

Remarque : les macrolides en association avec le cotrimoxazole, la doxycycline ou la ceftazidime peuvent avoir une activité sur les germes multirésistants dont *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, et *B. cepacia* [85].

1.1-6 Traitement de l'infection à Burkholderia cepacia [114]:

Cette bactérie est caractérisée par des résistances naturelles à de nombreux antibiotiques normalement efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa* : les aminosides (Amikacine : Amiklin®) ; Tobramycine : Tobi®/Nebcine® ; les carboxypénicillines (Ticarcilline : Ticarpen®/Claventin®) ; Gentamicine : Gentalline®, Netilmicine : Netromicine®...), la colistine (Colymycine®).

Les antibiotiques 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'association de trois antibiotiques in vitro (Méropénème + Rifampicine + Ciprofloxacine ou Méropénème + Rifampicine + Tobramycine) a montré des résultats intéressants.

1.1-7 Traitement de l'infection par les agents fongiques :

L'un des pathogènes qui peut être fréquemment retrouvé est l'*Aspergillus fumigatus*, il s'agit d'un champignon ubiquitaire. Dans le cas de mucoviscidose, on retrouve le même souci 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. Et dans le cas d'ABPA avec signes cliniques, il sera possible de traiter l'aspergillose par un antifongique, par exemple itraconazole (Sporanox®) ou voriconazole (VFend®).

1.2 La kinésithérapie [64] :

1.2-1 Rôle de la kinésithérapie :

Au cours de la mucoviscidose, l'épaississement et la viscosité des sécrétions rend leur élimination naturelle difficile voire impossible, et alors la diminution de l'activité des cils de l'arbre pulmonaire.

La kinésithérapie est fortement recommandée et fait partie intégrante du traitement. Elle a pour objectif 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.

Il existe plusieurs techniques de kinésithérapie respiratoire. La méthode de référence reste l'accélération du flux respiratoire, adaptée 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 doit être mise en place dès le dépistage de la maladie, et en cas des formes paucisymptomatique également.

1.2-2 Techniques de kinésithérapie :

a. Désobstruction des voies aériennes supérieures :

Il sera essentiel de pratiquer avant toute séance de kinésithérapie une désobstruction des voies aériennes supérieures. On utilisera du sérum physiologique chez le nourrisson et le très jeune enfant, 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 :

Il est important de faire un bref rappel sur la toux lors des séances de kinésithérapie respiratoire avant de commencer. Il s'agit d'un mécanisme naturel qui a pour but d'éliminer les sécrétions. Il intervient donc dans 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. En effet, les quintes de toux ne sont pas productives et ont tendance à fatiguer le patient, et sont donc à éviter.

L'augmentation du flux expiratoire est la méthode la plus utilisée. Elle comporte trois séquences distinctes :

- La première correspond à une série d'expirations profondes, lentes et prolongées 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 par la suite 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.

Chez le nourrisson, la manœuvre sera un peu différente, car là il s'agit d'une technique passive pour le patient. Le kinésithérapeute mettra une main sur le thorax et 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 coopérant, 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...

L'efficacité de la séance peut être entravée par des limites à titre d'exemples : une atteinte pulmonaire sévère, donc une difficulté à augmenter le débit expiratoire ; une fatigue ou fonte musculaire, ainsi qu'un patient non coopérant.

1.2-3 Rythme des séances :

La fréquence des séances est variable. Pour les sujets peu encombrés et stables, une séance par jour est suffisante. 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 [115].

1.3 Les broncho-dilatateurs :

Utilisés pour limiter la gêne respiratoire due à une hyper-réactivité bronchique, présente facilement chez les patients atteints de mucoviscidose.

Deux familles de bronchodilatateurs sont disponibles : les béta-2-mimétiques et les anticholinergiques.

1.3-1 Les β2-mimétiques [64] :

On peut les séparer en deux classes : les β2-mimétiques de courte durée d'action et les β2-mimétiques de longue durée d'action.

- β2-mimétiques de courte durée d'action :

Comme la Ventoline®/Airomir® (salbutamol) ou le Bricanyl®(Terbutaline), auront généralement un effet rapide mais non rémanent.

- β2-mimétiques de longue durée d'action :

Comme le Servent® (Salmétérol) et le Foradil®(Formotérol), qui auront un délai d'action plus long mais plus rémanent.

Les β2-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 palpitations, les tremblements des extrémités et parfois une toux due au gaz propulseur.

1.3-2 Les anti-cholinergiques :

Sont généralement utilisés en deuxième intention car ils présentent une tolérance moins bonne par rapport aux β2-mimétiques. Il s'agira soit de l'Atrovent® (ipratropium) ou du Spiriva® (tiotropium).

Parmi ses effets indésirables on pourra parfois observer une sécheresse buccale, une diminution locale des sécrétions, y compris les sécrétions bronchiques, ce qui peut avoir un effet néfaste sur des sécrétions déjà épaisses et visqueuses.

1.3-3 Indications [112]:

L'utilisation des bronchodilatateurs est justifiée dans trois situation cliniques de la mucoviscidose :

- Lors d'exacerbations aiguës, les bronchodilatateurs de courte durée d'action améliorent très clairement l'état clinique et le confort du patient.

- En état stable, les β_2 -mimétiques de longue durée d'action peuvent être utilisés au long cours, car ils permettent un effet prolongé et constant, selon la symptomatologie du patient, avec une surveillance régulière des paramètres respiratoires. Les effets à long terme sur le plan fonctionnel ont été très peu étudiés pour l'instant et restent généralement variables en fonction des patients. A savoir que le salmétérol seul a été évalué pour l'instant et présente des effets cliniques intéressants.
- Le drainage bronchique peut être facilité par une nébulisation de β_2 -mimétique de courte durée d'action avant une séance de kinésithérapie respiratoire.

1.4 La corticothérapie systémique [116,117]:

Vue la place de l'inflammation dans la physiopathologie de la mucoviscidose, la corticothérapie reste parmi les 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 prouvé une amélioration des paramètres respiratoires. Néanmoins, les effets secondaires sont importants avec retentissement sur la croissance, des lésions osseuses avec ostéopénie, risques de développement de cataracte et de diabète et le risque aussi de favoriser la colonisation à PA.

Apart l'ABPA, pour laquelle la corticothérapie représente un élément essentiel de la stratégie thérapeutique, dans certaines situations d'exacerbation de la maladie avec décompensation de la fonction respiratoire, une corticothérapie per os de courte durée peut être proposée. Cette prescription doit être faite sous surveillance étroite du malade, en étant vigilant en particulier sur le risque de décompensation d'un diabète.

1.5 La corticothérapie inhalée [118,119]:

La corticothérapie par voie inhalée représente aussi une orientation thérapeutique intéressante. Plusieurs études ont cherché à documenter l'efficacité du dipropionate de beclométasone, du propionate de fluticasone et du budésonide, dans la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose. Les résultats rapportés à ce jour indiquent que la corticothérapie inhalée à dose modérée donnée sur des périodes courtes (1500 microgrammes de dipropionate de beclométasone et 400 microgrammes de propionate de fluticasone) ne semble pas modifier la fonction

pulmonaire des patients. Des études sont en cours pour évaluer ces traitements à doses plus élevées et sur des périodes plus prolongées.

1.6 Les agents mucolytiques :

Les agents mucolytiques, rendant le mucus plus fluide car chez les patients mucoviscidiques, les sécrétions bronchiques sont très sèches et très visqueuses, facilitant ainsi son évacuation lors de 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. Elle 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 [120].

Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière qui est semestrielle. Pour l'administration elle se fait par l'intermédiaire d'un nébuliseur pneumatique ou à membrane vibrante. 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. Ce médicament doit être conservé dans une température entre +2 et +8 °C [121].

- Le sérum salé hypertonique :

Utilisé pour améliorer les caractéristiques rhéologiques du mucus par deux phénomènes : soit par effet osmotiques, soit par effet sur la structure moléculaire du mucus. Il joue un rôle également dans l'augmentation de la clairance mucociliaire [120]. A noter qu'il faut éviter les solutions hypotoniques car sont irritantes.

1.7 Les anti-inflammatoires :

En ce qui concerne l'utilisation de l'ibuprofène, les résultats d'une étude menée sur une cohorte de 85 patients pendant une période de 4 ans révèlent une amélioration du déclin du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) chez les enfants de moins de 12 ans. Cependant, cet effet bénéfique n'était plus observé chez les enfants plus âgés. L'analyse comparative entre

les groupes recevant de l'ibuprofène et ceux recevant un placebo n'a montré aucune différence en termes de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* [122]. Une étude récente portant sur l'utilisation d'anti-inflammatoires chez les patients atteints de mucoviscidose, basée sur un échantillon de 9363 patients, a révélé que la prescription d'ibuprofène était nettement inférieure à celle d'autres anti-inflammatoires. Selon la dernière publication du groupe Cochrane sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le contexte de la mucoviscidose, la conclusion est que bien qu'il existe des données préliminaires indiquant que ces substances pourraient ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez les patients présentant une forme modérée de la maladie, il n'est actuellement pas possible de recommander leur utilisation dans la pratique quotidienne [123].

1.8 L'oxygénothérapie :

Une seule étude contrôlée a été réalisée dans ce contexte [124]. Il s'agit d'une étude randomisée air/oxygène menée sur une période d'un an, impliquant 28 enfants dont la PaO₂ moyenne à l'entrée était de 60 mm de Hg. Cette étude n'a pas pu démontrer d'amélioration significative de la survie, de la fréquence des hospitalisations, ou de l'état nutritionnel. Cependant, une amélioration de la qualité de vie a été observée dans le groupe recevant de l'oxygène. Il convient de noter que la durée moyenne d'oxygénothérapie (7 heures) dans le groupe sous oxygène était relativement courte. Par ailleurs, d'autres études ont indiqué que l'oxygénothérapie à long terme améliorait la qualité du sommeil, réduisait les pressions et les résistances vasculaires pulmonaires sans entraîner d'hypercapnie [125].

1.9 La ventilation non invasive [110]:

Au cours des dernières années, de nouvelles méthodes de ventilation non invasive par le biais de masques nasaux ont émergé. Elles ont été appliquées avec succès dans le contexte de la mucoviscidose, en particulier chez les individus en attente d'une transplantation pulmonaire.

Elles ont permis :

- Sur une courte durée, de traiter efficacement des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë ;

- À long terme, notamment pour la ventilation nocturne, contribue à améliorer la qualité du sommeil et la qualité de vie diurne.
- Lors des séances de drainage bronchique, favorise l'amélioration de l'efficacité du drainage lui-même, réduit les épisodes de désaturation en oxygène pendant et après le drainage, et diminue la fatigue des muscles respiratoires.

Mais il n'y a pas d'études qui permettent d'évaluer leur impact sur la survie.

Les indications ne sont pas clairement définies. Généralement, 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 pulmonaire est envisagée à moyen terme. Bien que des indications plus précoces aient été suggérées, aucune étude n'a encore évalué leur rentabilité et efficacité.

1.10 La transplantation pulmonaire :

La transplantation pulmonaire est une pratique relativement récente qui s'est développée au cours des dernières années et est de plus en plus courante. Cependant, les facteurs limitants étant nombre de dons d'organes et la compatibilité donneur/receveur.

Dans certaines situations, la transplantation pulmonaire peut être envisagée comme la mesure ultime en cas d'insuffisance respiratoire chronique sévère, particulièrement lorsque celle-ci est irréversible.

Les résultats post-transplantation montrent une amélioration, avec une survie d'un an même meilleure dans le cas de la mucoviscidose par rapport à d'autres indications. Selon les données du registre international de la mucoviscidose, la survie est estimée à 81% à un an, 64% à trois ans, 49% à cinq ans, et 20% à dix ans. La qualité de vie s'améliore généralement considérablement après la greffe, avec fréquemment une reprise de poids et d'activité, et un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) atteignant environ 70 à 80%. L'efficacité de la transplantation chez l'adulte est donc bien établie, cependant, son intérêt chez l'enfant nécessite encore confirmation [64].

2. Traitement à visée digestive :

La prise en charge de l'atteinte digestive est essentielle dans le traitement de la mucoviscidose, car elle a des répercussions sur la dénutrition, ce qui peut à son tour affecter la fonction respiratoire.

Les directives pour la gestion nutritionnelle des enfants atteints de mucoviscidose ont été émises par un comité international de consensus, validant ainsi les recommandations du comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie.

L'altération ou l'absence de la protéine CFTR dans le pancréas entraîne la sécrétion d'un suc pancréatique plus épais et visqueux, provoquant ainsi une obstruction du canal pancréatique. L'objectif des traitements consiste à pallier le déficit en enzymes pancréatiques afin de faciliter la décomposition des graisses, des sucres et des protéines complexes en éléments simples assimilables par l'organisme.

2.1 Les extraits pancréatiques :

L'introduction des extraits pancréatiques a apporté une transformation significative dans la vie des patients qui étaient auparavant contraints de suivre des régimes très faibles en graisses, souvent mal tolérés.

L'administration d'extraits pancréatiques par voie orale constitue une approche pour traiter l'insuffisance pancréatique exocrine. Ces extraits se présentent sous forme de microsphères encapsulées dans des gélules, revêtues d'une couche résistante à l'acidité gastrique pour éviter leur inactivation. Ces extraits fournissent les enzymes essentielles à la digestion, telles que la lipase, la protéase et l'amylase. L'évaluation de l'efficacité des extraits pancréatiques nécessite la vérification de l'absence de diarrhées graisseuses et de douleurs abdominales, en parallèle avec le maintien d'une croissance normale chez l'enfant [126].

Les gélules sont administrées au début du repas. La posologie des extraits pancréatiques est exprimée en Unité Lipase (UL) représentant l'activité lipolytique. La posologie est ajustée en fonction de la teneur en lipides des repas, du degré d'insuffisance pancréatique, et de la tolérance clinique [127].

Pour les nourrissons, la posologie varie de 2000 à 4000 UL par 120 mL de lait ; les microsphères doivent être extraites de la gélule et mélangées à de l'eau ou à une boisson acide comme du jus d'orange. Chez les enfants 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 [126]. L'efficacité du traitement enzymatique substitutif atteint son optimum après 2 à 3 mois d'utilisation quotidienne. L'administration excessive d'enzymes gastro-protégées (dépassant 6000 UL/kg/repas) peut entraîner une colopathie fibrosante caractérisée par des signes d'obstruction intestinale distale et des rectorragies [97].

La surveillance se basera davantage sur la tolérance clinique et la croissance staturopondérale appropriée que sur le coefficient d'absorption des graisses, lequel doit demeurer au-dessus de 85-90%.

En cas de persistance d'une insuffisance pancréatique exocrine malgré une observance adéquate, un traitement adjuvant sera prescrit. L'objectif est de réduire l'acidité gastrique, qui peut entraver l'efficacité des enzymes pancréatiques même avec une enveloppe gastro-protectrice. Pour atteindre cet objectif, on peut utiliser soit des antisécrétoires, soit des inhibiteurs de la pompe à protons [97].

TABLEAU XIX : SPECIALITES UTILISEES POUR LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE EN FRANCE[126]

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

2.2 Le régime alimentaire :

L'alimentation doit être variée, hypercalorique et normo-lipidique [128]. Les apports énergétiques doivent légèrement dépasser les recommandations quotidiennes (entre 100 et 110 %) afin de maintenir un état nutritionnel satisfaisant. Pour atteindre ces objectifs, il est recommandé de privilégier des aliments riches en calories provenant de glucides et de lipides [127].

On encourage l'allaitement maternel chez le nourrisson. Il semble avoir un effet protecteur contre les infections pulmonaires et pourrait même être bénéfique pour la fonction respiratoire. Une étude récente a démontré que l'allaitement exclusif pendant moins de 2 mois est associé à une croissance améliorée et à un risque réduit d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* par rapport au lait en poudre pour nourrissons. Cependant, ce bénéfice en termes de poids semble diminuer lorsque l'allaitement est prolongé au-delà de 2 mois [129].

Une alternative est le lait 1er âge. L'utilisation d'un lait contenant des protéines hydrolysées est réservée aux nouveau-nés présentant un iléus méconial, en cas de dénutrition, et bien entendu en cas d'intolérance aux protéines du lait de vache. L'enrichissement calorique peut être réalisé en concentrant jusqu'à 1-1,2 kcal/mL (hydrates de carbone : 10-12 g/100 mL, lipides : 5 g/100 mL), que ce soit en utilisant une fraction du lait maternel ou en préparant un biberon enrichi avec du lait sans protéines du lait de vache pour les nourrissons allaités ou avec du lait 1er âge. L'introduction de la diversification alimentaire peut débuter entre 4 et 6 mois, conformément aux recommandations pour tous les nourrissons. Il est crucial, pendant des séances d'éducation thérapeutique dispensées par une diététicienne, d'aider les parents à comprendre les spécificités diététiques liées à la maladie, les ajustements nécessaires des extraits pancréatiques, et les avantages d'une approche positive et encourageante. Cela contribuera à éviter une anxiété parentale excessive liée aux repas. Le jeune enfant devrait recevoir trois repas et deux collations, en privilégiant, selon ses préférences, des aliments caloriques [130].

L'adolescence représente une phase de grande vulnérabilité où les besoins nutritionnels augmentent, d'une part en raison de la puberté et de la croissance, et d'autre part du fait que l'état de santé a tendance à se détériorer (avec l'apparition possible de diabète, cirrhose, ostéoporose), tandis que l'adolescent est émotionnellement plus fragile et aspire à plus d'autonomie. Pendant cette période, l'adhésion aux soins peut poser de réels problèmes, ce qui peut favoriser la dénutrition [130].

2.3 Vitamines liposolubles [131] :

L'insuffisance pancréatique exocrine conduit à une malabsorption des vitamines liposolubles, à savoir les vitamines A, D, E et K. Les vitamines A et E jouent un rôle essentiel en tant qu'antioxydants, et leur déficit peut affecter négativement l'immunité cellulaire ainsi que la trophicité des muqueuses, pouvant donc avoir des répercussions délétères sur la fonction respiratoire. Une carence en vitamine D contribue à la déminéralisation osseuse, tandis que la vitamine K est impliquée dans le système de coagulation et le métabolisme osseux. La vitamine K peut être obtenue par l'alimentation ou par 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 une prescription de 5 à 10 mg une fois par semaine est envisagée. Une supplémentation peut devenir nécessaire à un âge plus avancé, notamment en cas d'antibiothérapie prolongée qui détruit la flore intestinale. Il est recommandé d'évaluer les taux plasmatiques des vitamines liposolubles au moins une fois par an. Étant donné que ces carences vitaminiques peuvent survenir très tôt, il est impératif de compenser leur déficit dès le diagnostic de la maladie, sans attendre l'apparition d'une insuffisance pancréatique exocrine. Les compléments se présentent sous forme de complexes poly-vitaminiques solubles et sont administrés à une double dose par rapport à la posologie habituelle. Il est essentiel de prendre les vitamines liposolubles simultanément avec les extraits pancréatiques pour favoriser leur absorption.

Les vitamines hydrosolubles B12 et C sont généralement bien absorbées et ne présentent pas de déficit, sauf dans des situations pathologiques particuliers.

TABLEAU XX : RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES SUPPLEMENTATIONS VITAMINIQUES AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE EN FRANCE[131]

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 prolongé : 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		

2.4 L'assistance nutritionnelle :

Les indications d'une intervention nutritionnelle reposent sur la diminution du poids par rapport à la taille chez l'enfant jusqu'à 2 ans, puis chez l'adulte sur une variation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) en percentile ou en z-score. À l'âge adulte, elle repose également sur une baisse de l'IMC, en utilisant les seuils standards de dénutrition. L'intervention nutritionnelle est envisagée lorsque la détérioration de l'état nutritionnel est attribuée à une insuffisance d'apport, après avoir éliminé d'autres causes étiologiques, car chez les patients atteints de mucoviscidose, cela peut avoir des conséquences graves sur la fonction respiratoire, entre autres [130].

L'utilisation de la nutrition parentérale est exceptionnelle et est recommandée chez des patients présentant un syndrome de grêle court, une pancréatite, ou des suites post-opératoires de chirurgie digestive. Elle favorise la reprise de la synthèse protéique et la réduction du catabo-

lisme azoté, se traduisant par une reprise de poids et une amélioration de la composition corporelle, ce qui facilite notamment la kinésithérapie respiratoire [130].

2.5 Minéraux, oligo-éléments, acide gras :

Pendant les périodes estivales, en raison de l'hypersudation, les patients atteints de mucoviscidose ont des besoins accrus en eau et en sodium. Une attention particulière doit être portée pour prévenir les déshydratations aiguës qui peuvent survenir. Chez les tout-petits, la solution de chlorure de sodium en ampoules, puis les sachets de sel, peuvent être utilisés. Pour les enfants plus âgés, le sodium peut être administré sous forme de gélules.

Concernant les oligo-éléments tels que le fer, le zinc, le sélénium, et le magnésium, une supplémentation est nécessaire en cas de carence avérée, car celle-ci peut perturber la capacité du corps à lutter contre les infections.

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

Les directives complètes concernant la diététique et la supplémentation pour les patients atteints de mucoviscidose sont récapitulées dans le tableau ci-dessous

TABLEAU XXI : RECOMMANDATIONS DIETETIQUES 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 : 60à80m Eq/ 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

2.6 Prokinétiques :

La dompéridone, le métoclopramide et la cisapride sont des molécules utilisées pour traiter les symptômes associés au reflux gastro-œsophagien, avec pour objectif de réduire ses effets néfastes sur la fonction respiratoire.

2.7 Anti-acides :

Le traitement du reflux gastro-œsophagien repose sur l'utilisation des IPP tels que l'oméprazole ou le rabéprazole. Bien que la prescription initiale soit généralement de 6 à 8 semaines, elle est fréquemment prolongée en raison de récives fréquentes.

Les mesures hygiéno-diététiques habituelles sont recommandées et essentielles chez les enfants plus âgés : élever la tête du lit, éviter les boissons gazeuses, les vêtements trop ajustés et s'abstenir de s'allonger immédiatement après les repas.

2.8 Acides biliaires :

Pour traiter les affections hépatobiliaires, on recourt à un acide biliaire hydrophile, l'acide urodésoxycholique. Celui-ci stimule le flux biliaire et favorise la fluidification de la bile. De plus, cette substance présente des propriétés cytoprotectrices envers les hépatocytes.

Le traitement par l'acide urodésoxycholique devrait être initié dès les premiers signes d'atteintes hépatiques, qu'il s'agisse d'anomalies biologiques persistantes ou d'échographies révélatrices. Une posologie efficace consiste en 20 mg/kg/j, administrés en deux prises quotidiennes. Cette dose élevée est probablement nécessaire en raison d'une absorption moins efficace chez les patients atteints de mucoviscidose. Après quelques semaines de traitement, on observe une amélioration, voire une normalisation, des paramètres biologiques [132].

On retrouve cette substance dans deux médicaments en France, l'Ursolvan® et le Délursan®.

3. Les autres traitements :

3.1 La supplémentation en chlorure de sodium :

La supplémentation sodée est préconisée, en particulier chez les nourrissons, surtout s'ils sont nourris au sein (apport quotidien de base ≥ 4 mmol/kg/j), et elle sera ajustée en cas de fièvre, de diarrhée, de conditions climatiques chaudes, et, pour les enfants plus âgés, pendant des activités sportives intensives. Par ailleurs, maintenir l'équilibre sodé chez un nouveau-né ayant subi une intervention sur un iléus méconial avec une stomie de dérivation nécessite l'intervention d'une équipe spécialisée en gastroentérologie pédiatrique. En cas d'insuffisance cardiaque, de problèmes rénaux, ou chez les patients atteints de cirrhose, la supplémentation en sodium doit être administrée avec prudence pour éviter le développement d'œdèmes et d'ascites. Une surveillance régulière de la natrémie et de la natriurèse peut être utile pour adapter la prescription en conséquence [130].

3.2 La vaccination :

Il est crucial et incontournable de suivre scrupuleusement le calendrier vaccinal pour prévenir les risques d'infection.

Les vaccinations généralement recommandées pour les enfants sont : BCG, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, Haemophilus influenzae de type b, vaccin antipneumococcique 23 valences, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole et grippe.

Le vaccin antipneumococcique et anti varicelle sont indiqués pour les patients sur liste de transplantation.

3.3 Prise en charge du Diabète [101]:

Le diabète résulte de l'insuffisance pancréatique endocrine, pouvant marquer l'évolution de la mucoviscidose.

La prise en charge thérapeutique vise principalement deux objectifs : contrôler l'hyperglycémie afin de diminuer les complications aiguës et chroniques du diabète, et maintenir un statut nutritionnel optimal.

En cas de diabète avéré associé à la mucoviscidose, l'utilisation de l'insuline est privilégiée. Étant donné que le diabète dans le contexte de la mucoviscidose est de nature insulinoprive, l'insulinothérapie est la première ligne de traitement, complétée par des conseils hygiéno-diététiques. Le choix de l'insuline, de la posologie et du schéma d'administration dépend du profil glycémique spécifique du patient. Il est à noter que des situations telles que des infections respiratoires, la corticothérapie ou la nutrition entérale peuvent décompenser le diabète en créant une insulino-résistance. Dans de tels cas, il peut être nécessaire d'ajuster les schémas thérapeutiques en recourant à des approches différentes ou à des doses plus élevées.

3.4 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.
- Les patients porteurs de la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* ont été traités par une antibiothérapie anti-pyocyanique administrée par voie parentérale, utilisant l'amikacine et la ceftazidime aux posologies standard. Ce traitement a été ensuite relayé par des quinolones

anti-pyocyaniques chez 3 patients, entraînant une amélioration significative de l'état respiratoire.

- L'antibiothérapie inhalée à base de colistine a été utilisée chez 3 cas (30%).
- Un traitement anti-inflammatoire à base de corticothérapie inhalée a été prescrit dans 3 cas (30%).
- La kinésithérapie respiratoire, prescrite dans tous les cas, a été réalisée chez 7 patients de manière régulière.

La prise en charge et nutritionnelle s'est basée sur :

- L'administration d'extraits pancréatiques dans 5 cas ayant une IPE (50% des patients)
- La supplémentation vitaminique et le régime hypercalorique prescrite respectivement chez 7 cas (70% des patients) et 4 patients (40 % des patients).
- Les autres traitements symptomatiques ont été prescrits au cas par cas.

TABLEAU XXII : PRINCIPALES ACTIONS THERAPEUTIQUES DANS LES DIFFERENTES SERIES :

Thérapeutiques	France (Enfants de 0 à 14 ans selon RFM de 2021)[52]	Tunisie (série de 33 cas)[54]	Notre série de 10 cas	Maroc série de 43 cas[59]	Algérie co- horte de l'Ouest Algérien de 19 cas [57]	Cohorte Maghrébine de Lyon : 25 patients [57]
Oxygénothérapie	2,6%	25%	30%	*	*	*
Azithromycine (ou autre macrolide)	34,1%	53%	50%	11,6%	10,5%	8%
Corticothérapie	11,7%	12,1%	30%	13,9%	5,3%	56%
ATB inhalée	32,3%	43,7%	30%	11,6%	47,4%	60%
Bronchodilatateurs	55,6%	*	20%	*	*	*
Extraits pancréatiques	80%	100%	50%	51,1%	94,7%	72%
Vitamines Liposolubles	85,5%	56,2%	70%	30,2%	100%	88%
Anti-acides	40%	*	En cas de RGO	*	26,3%	31%
Kinésithérapie respira- toire	Toujours de mise	*	70%	81,4%	100%	100%
Acide urso- désoxycolique	21,4%	21,9%	0%	4,6%	21,1%	8%
Nutrition entérale	5,4%	45%	0%	0%	15,8%	8%

*** : Non précisé dans l'étude**

En se basant sur les données recueillies dans notre étude portant sur 10 patients, nous avons pu identifier certaines caractéristiques spécifiques de la mucoviscidose au Maroc :

- ✓ En raison de sa fréquence sous-estimée, la détection précoce de la maladie contraste avec les retards diagnostiques, étant donné que seules les formes les plus graves sont généralement identifiées.
- ✓ La prévalence élevée et la sévérité de l'atteinte respiratoire dans notre étude se manifestent par la fréquence élevée et la survenue précoce d'infections chroniques à pyocyaniques chez nos patients. Les défis thérapeutiques liés à l'éradication, les récurrences et la détérioration de la fonction respiratoire entraînent inévitablement une conséquence majeure et irréversible : l'insuffisance respiratoire chronique. Ensuite, l'atteinte digestive, accompagnée de malnutrition et de ses répercussions sur la fonction respiratoire et la croissance des enfants, contribue également à expliquer les taux élevés de morbidité et de mortalité. En effet, la mortalité dans notre série reste importante, atteignant 50% (5 parmi les 10 patients), en comparaison avec les pays où le dépistage de la maladie est effectué dès la naissance.
- ✓ Il est important de souligner qu'aucun des patients de notre série n'a subi de greffe. L'option thérapeutique de la greffe, recommandée au stade terminal de l'insuffisance respiratoire, devrait être davantage explorée dans notre pays, d'autant plus qu'elle offre une meilleure chance de survie à ce stade avancé.
- ✓ En dernier lieu, l'insuffisance thérapeutique est attribuable, tout d'abord, à la non-disponibilité des médicaments au Maroc, ces derniers étant largement importés de pays étrangers tels que la France et les États-Unis. De plus, les difficultés socio-économiques, telles que le coût élevé des médicaments, la lourdeur et la contrainte des traitements, les hospitalisations fréquentes, la kinésithérapie à domicile, les aérosols, les nébulisations et l'oxygénothérapie, contribuent également à cette insuffisance thérapeutique.

Face à la gravité de la maladie et aux défis thérapeutiques rencontrés, il est recommandé d'offrir aux familles concernées un conseil génétique et un diagnostic anténatal. En outre, la caractérisation du spectre mutationnel au Maroc devrait faciliter le diagnostic anténatal de la mucoviscidose.

4. Futures thérapeutiques :

Les altérations de la protéine CFTR se traduisent par les manifestations cliniques prédominantes de la maladie, caractérisées par des atteintes de l'appareil respiratoire et de la fonction exocrine du pancréas. Les traitements actuels de la maladie ciblent les conséquences des dysfonctionnements de la protéine CFTR. Grâce à des traitements symptomatiques et à une gestion standardisée dispensée dans des centres spécialisés, la médiane de survie a considérablement progressé, passant d'environ cinq ans dans les années 1960 à près de 40 ans pour un enfant né actuellement. Cependant, le besoin de développer de nouvelles thérapies demeure évident afin d'accroître d'avantage la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie [133]

4.1 La thérapie génique :

L'idée de la thérapie génique a émergé dès la découverte du gène de la mucoviscidose en 1989. Son principal avantage réside dans sa capacité à agir de manière indépendante des mutations spécifiques du gène CFTR, en contraste avec les thérapies ciblant la protéine, qui s'attardent sur les mécanismes liés à chaque mutation [133].

Le principe semble relativement simple : il implique l'insertion d'ADN complémentaire (cDNA), généré par RT-PCR à partir de l'ARN messager de CFTR normal, dans le génome épithélial bronchique afin de compenser la production déficiente de protéine CFTR fonctionnelle. Plusieurs vecteurs peuvent être employés pour introduire le gène CFTR dans les cellules épithéliales respiratoires. Les approches virales, telles que les adénovirus, les virus AAV, et les rétrovirus, expérimentées dès le début des années 1990, se sont révélées infructueuses en raison d'une transduction peu efficace et d'une réponse immunitaire limitant l'efficacité des administrations répétées [133].

Un regroupement britannique a élaboré une approche utilisant des vecteurs non viraux. Leurs recherches, publiées en juillet 2015, ont marqué une première dans les résultats positifs obtenus avec la thérapie génique pour la mucoviscidose [134].

4.2 La thérapie pharmacologique [133]:

La correction directe de la protéine CFTR à l'aide d'agents pharmacologiques a fait l'objet de recherches approfondies, principalement par le biais de techniques de dépistage à haut rendement qui ont testé des milliers de molécules sur des systèmes cellulaires adaptés. Des candidats prometteurs ont été repérés, évalués à travers des essais cliniques, et cette approche thérapeutique est désormais une réalité pour les patients.

Les anomalies potentielles de la protéine CFTR sont nombreuses, et en fonction des mutations, diverses étapes du trafic intracellulaire ou de la maturation, ainsi que la régulation de CFTR ou la fonction du canal, peuvent présenter des défauts.

Par ailleurs, certaines mutations peuvent appartenir à plusieurs classes. Par exemple, la protéine CFTR associée à la mutation F508del présente un trafic intracellulaire défectueux, mais elle montre également un dysfonctionnement lorsque parvenue à la membrane cellulaire. Ainsi, elle appartient à la fois à la classe 2 et à la classe 3. En outre, pour certaines mutations, leur classification demeure inconnue. Par conséquent, l'élaboration de traitements pharmacologiques spécifiques des mutations, visant à corriger les défauts de la protéine CFTR, peut sembler complexe, voire infinie. Une approche plus pragmatique consiste à considérer la présence ou l'absence de la protéine CFTR à la membrane cellulaire : dans les mutations de classe 1 et 2, la protéine est absente de la membrane, nécessitant des agents capables de court-circuiter les codons stop dans le cas des mutations de classe 1 ; dans les mutations de classe 2, des agents dits "correcteurs" sont nécessaires pour favoriser le trafic et l'expression de CFTR à la membrane cellulaire ; dans les mutations de classe 3, 4, où la protéine CFTR est présente à la membrane, des agents appelés "potentiators", capables d'augmenter la fonction du canal chlorure ou d'activer CFTR, sont nécessaires. Les mutations de classe 5 et 6, caractérisées par une diminution de la quantité de

CFTR à la membrane, pourraient théoriquement bénéficier des correcteurs. Plusieurs molécules répondant à ces besoins spécifiques ont été identifiées.

4.2-1 Agents pharmacologiques permettant de court-circuiter les codons stop [133]:

Les mutations de classe 1 se caractérisent par des mutations faux sens qui induisent la présence d'un codon stop anormal sur l'ARN messager, entraînant ainsi une absence de protéine CFTR. Pour remédier à ces anomalies de mutations de classe 1, il est impératif de concevoir des molécules capables de contourner ces codons stop et d'incorporer un acide aminé au lieu de stopper la traduction.

Certaines molécules, notamment la gentamicine et le PTC124 (ataluren), ont été soumises à des études in vitro et sur des modèles animaux de mucoviscidose. Pour évaluer leur efficacité chez l'homme, les critères de jugement se basent sur des indicateurs reflétant le fonctionnement de CFTR. Dans deux des trois études, l'application de gentamicine a significativement modifié, dans le sens de la normalisation, le transport transépithélial de chlorure au niveau de l'épithélium nasal, mesuré par la différence de potentiel nasal. Suite à une administration intraveineuse de gentamicine, les patients porteurs de la mutation Y122X ont connu une amélioration significative du transport transépithélial de chlorure dans l'épithélium nasal, une réduction moyenne de 24 mmol/L du taux de chlorure dans la sueur, et une amélioration clinique. En revanche, aucune modification n'a été observée chez cinq patients porteurs d'autres mutations de classe 1 et chez trois patients homozygotes pour la mutation F508del. De plus, les données in vitro suggéraient que le potentiel de translecture variait en fonction du codon stop et de son environnement nucléotidique.

4.2-2 Potentiateurs [133] :

Dans les mutations de classe 3 et 4, où la protéine CFTR est exprimée à la membrane cellulaire, l'utilisation d'agents appelés "potentiateurs" est nécessaire. Ces agents ont la capacité d'augmenter la fonction du canal chlorure ou d'activer CFTR. Par le biais de techniques de dépistage à haut rendement impliquant plus de 200 000 molécules, le laboratoire Vertex a identifié le VX-770, également connu sous le nom d'**ivacaftor**. Ce composé est capable de potentialiser plu-

sieurs formes mutées de CFTR, notamment celles associées à la mutation G551D, laquelle constitue la mutation la plus fréquente de la classe 3, présente sur au moins un allèle chez environ 3 % des patients dans le monde. Le VX-770, en tant que petite molécule, interagit directement avec la protéine CFTR résultant de la mutation G551D, augmentant ainsi la probabilité d'ouverture du canal chlorure.

L'ivacaftor a démontré son efficacité en augmentant le VEMS (Volume Expiratoire Forcé en une Seconde), favorisant une prise de poids, réduisant le nombre d'exacerbations respiratoires et améliorant la qualité de vie chez les patients [133].

4.2-3 Correcteurs et associations de correcteurs et potentiateurs [133] :

La mutation la plus courante, présente chez 80% des patients sur au moins un allèle, est la mutation F508del. Cette mutation appartient à la classe 2, car la délétion de la phénylalanine en position 508 de la protéine provoque des anomalies dans le repliement et la maturation de la protéine, conduisant à sa dégradation rapide. La petite quantité de protéine mutée qui parvient à être exprimée à la surface cellulaire présente des défauts d'ouverture du canal chlorure, évoquant ainsi les anomalies observées dans la classe 3.

Pour remédier aux mutations de classe 2, il est nécessaire de développer des agents appelés "correcteurs" qui favorisent 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, rétablit le transport de chlorures à un niveau équivalent à environ 15% de ce qui est observé sur des cellules sans mutation du gène CFTR.

VI. Organisation des soins et prise en charge sociale :

1. En France :

❖ Le réseau de soins [135] :

La mucoviscidose affecte divers organes, nécessitant une approche thérapeutique multidisciplinaire. Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose ont été établis en 2002 à la suite de la généralisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose

L'organisation des soins est mise en place sous forme de réseau, impliquant la participation active du patient et de sa famille, sous la supervision d'un CRCM situé au sein d'un établissement hospitalier. Les missions de ce CRCM sont les suivantes :

- La confirmation et l'explication du diagnostic de la maladie.
- La responsabilité de définir la stratégie thérapeutique et de mettre en œuvre une partie des soins en conformité avec les recommandations nationales.
- La coordination des soins entre les différents intervenants médicaux.
- Faciliter le transfert optimal des adolescents vers les CRCM adultes.
- La mise en place d'activités d'éducation thérapeutique pour le patient et sa famille.
- La formation des intervenants, y compris les infirmiers libéraux et les kinésithérapeutes.
- La participation à la formation initiale et continue des professionnels de santé.
- La conduite d'activités de recherche, y compris la mise en place de protocoles de recherche clinique.
- L'évaluation globale de l'efficacité de la structure.

Actuellement, on compte 49 centres de ce type sur le territoire français.

✚ Structure et organisation des centres :

La structure des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) est distinctive. L'hôpital qui abrite un centre doit disposer d'une infrastructure ouverte 24h/24, 7j/7 toute l'année. Cette structure doit être en mesure de prendre en charge divers modes de traitement, allant de l'hospitalisation à temps complet aux consultations, et elle doit être pourvue des agréments sanitaires requis pour son fonctionnement.

Les CRCM rassemblent des équipes pluridisciplinaires comprenant au minimum des médecins, des infirmières avec une coordinatrice spécifiquement dédiée à la mucoviscidose, ainsi que des kinésithérapeutes. D'autres professionnels peuvent également être intégrés, tels que des diététiciens, des psychologues et des assistants sociaux, jouant tous un rôle majeur au sein de ces centres.

Les centres doivent également être équipés d'un plateau technique permettant la réalisation sur place de plusieurs examens :

- ✓ Test de la sueur
- ✓ Exploration fonctionnelle respiratoire et digestive
- ✓ Radiographie conventionnelle et échographie

Un laboratoire biologique doit être disponible pour effectuer des examens 24h/24, notamment l'identification et la quantification de germes en milieu sélectif, la réalisation d'antibiogrammes, et le suivi des bactéries multirésistantes en collaboration avec le comité de lutte contre les infections nosocomiales.



CONCLUSION/RECOMMANDATIONS



La mucoviscidose est une maladie peu fréquente sans être exceptionnelle dans notre pays. Il est probable que le taux de prévalence soit plus élevé que ce que l'on estime, en raison du taux élevé de consanguinité observé dans notre population.

De cette étude rétrospective portant sur 10 cas de mucoviscidose recueillis au sein du service de pédiatrie A CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 10 ans on peut conclure les éléments suivants :

- La manifestation précoce des premiers symptômes contraste avec le retard diagnostique, car seules les formes les plus sévères de la maladie sont diagnostiquées.
- La morbidité significative, illustrée par la gravité de l'atteinte respiratoire, la fréquence élevée de l'infection chronique à *Pseudomonas*, ainsi que la prévalence élevée de la malnutrition sévère, soulignent la sévérité de la maladie.
- Nos 10 cas ont présenté un tableau clinique caractéristique. Les symptômes respiratoires se sont avérés être la principale source de morbidité et de mortalité, avec une évolution à long terme marquée par la récurrence des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Staphylococcus aureus*. Les manifestations digestives étaient parfois présentes dès le diagnostic ou survenaient au cours de l'évolution de la maladie. Un retard staturo-pondéral était observé chez la majorité des patients.
- La difficulté à poser le diagnostic de cette maladie découle de l'inaccessibilité des patients aux examens paracliniques de confirmation tels que le test de la sueur et la recherche de mutations génétiques. C'est pourquoi le développement de laboratoires spécialisés dans ce domaine revêt un intérêt crucial.

- L'insuffisance thérapeutique s'explique principalement par l'indisponibilité des médicaments spécifiques de la mucoviscidose, les difficultés socioéconomiques des patients, et l'absence de soins spécialisés et de plateformes multidisciplinaires.
- Les traitements sont non seulement lourds, coûteux, mais aussi contraignants. Les soins à domicile se trouvent également fortement limités, englobant les médicaments, la kinésithérapie respiratoire, les nébulisations, les cures d'antibiotiques injectables, l'oxygénothérapie, la ventilation non invasive, ainsi que le soutien nutritionnel.

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 !

Pour améliorer le pronostic de la mucoviscidose, nous recommandons les mesures suivantes :

- Établir un registre national pour répertorier les enfants atteints de mucoviscidose afin d'obtenir des données épidémiologiques plus précises. Le taux de prévalence pourrait être plus élevé que prévu, en tenant compte des taux élevés de consanguinité dans notre pays.
- Renforcer les moyens diagnostiques en rendant le test de la sueur plus accessible et en développant un laboratoire de génétique moléculaire spécialisé. De nombreuses autres mutations spécifiques au Maroc restent à identifier.
- Mettre en place des structures sanitaires spécialisées dédiées à la prise en charge de la mucoviscidose, regroupant des médecins spécialistes, kinésithérapeutes, biologistes, généticiens, infirmières, psychologues, etc.
- Introduire systématiquement une consultation de conseil génétique pour les couples à risque et leur proposer le diagnostic prénatal.
- Mettre en place un programme de dépistage néonatal pour une détection précoce de la maladie.



RÉSUMÉS

Résumé :

Introduction

La mucoviscidose était auparavant considérée comme inexistante au sein de la population maghrébine, notamment au Maroc. Cependant, avec l'avancement des moyens de diagnostic, tels que le test de la sueur et la biologie moléculaire, une augmentation significative du nombre d'enfants diagnostiqués a été observée au fil des années.

Objectifs : Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, évolutives et génétiques chez l'enfant.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective de 10 cas d'enfants atteints de mucoviscidose au service de pédiatrie A CHU Mohammed VI de Marrakech entre janvier 2013 et Aout 2023.

Résultats :

10 enfants ont été recensés, comprenant 6 garçons et 4 filles. Les signes d'appel incluaient des symptômes respiratoires chroniques en premier lieu, une diarrhée chronique et un retard de croissance staturo-pondéral. Les agents pathogènes prédominants étaient *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Associées à l'atteinte respiratoire, les manifestations digestives étaient présentes parfois dès le diagnostic ou survenant au cours de l'évolution de la maladie ; il s'agissait surtout de l'IPE et du RGO. Le diagnostic moléculaire réalisé chez 4 enfants a identifié la mutation F508del chez 2 patients, tandis que le gène n'était pas identifié chez les 2 autres. Le traitement se basait sur la prise en charge respiratoire en luttant contre l'encombrement bronchique par la kinésithérapie respiratoire, la lutte contre la surinfection et l'antibiothérapie au cours des infections respiratoires, et la prise en charge nutritionnelle par les Extraits pancréatiques et la supplémentation vitaminique.

Conclusion :

Notre série se caractérise par la présence de formes sévères et précoces de la maladie. Les caractéristiques cliniques observées sont comparables à celles signalées dans la population caucasienne. Malgré cela, la maladie demeure largement méconnue, conduisant à des diagnostics tardifs. Par conséquent, la prise en charge complexe de ces enfants reste un défi constant dans notre pays.

Abstract

Introduction :

Cystic fibrosis was previously considered nonexistent within the Maghreb population, especially in Morocco. However, with the advancement of diagnostic tools such as the sweat test and molecular biology, a significant increase in the number of diagnosed children has been observed over the years.

Objectifs : Study the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, evolutionary, and genetic characteristics in children.

Patients and Methods : Retrospective Study of 10 cases of children with cystic fibrosis at the Pediatric Department of Mohammed VI University Hospital in Marrakech between January 2013 and August 2023.

Results :

Ten children were identified, comprising 6 boys and 4 girls. Early symptoms included primarily chronic respiratory symptoms, chronic diarrhea, and stunted growth. The predominant pathogens were *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. In addition to respiratory involvement, digestive manifestations were sometimes present at the time of diagnosis or during the course of the disease; mainly involving pancreatic insufficiency (IPE) and gastroesophageal reflux (RGO). Molecular diagnosis conducted in 4 children identified the F508del mutation in 2 patients, while the gene was not identified in the other 2. Treatment was based on respiratory care, addressing bronchial congestion through respiratory physiotherapy, managing superinfection and antibiotic therapy during respiratory infections, and nutritional management through pancreatic extracts and vitamin supplementation.

Conclusion :

Our series is characterized by the presence of severe and early forms of the disease. The clinical features observed are comparable to those reported in the Caucasian population. Despite this, the disease remains largely unrecognized, leading to delayed diagnoses. Consequently, the complex management of these children remains a constant challenge in our country.

ملخص

مقدمة: كان يعتبر التليف الكيسي غير موجود لذا الساكنة المغاربية عموما والساكنة المغربية خصوصا. لكن مع تطور وسائل التشخيص في بلادنا بالخصوص: اختبار التعرق والبيولوجيا الجزيئية، تم تسجيل إزدیاد عدد الأطفال المصابين عبر السنوات.

الغرض من الدراسة: دراسة خصیيات هذا المرض عند الطفل

المرضى والوسائل: دراسة إسترجاعية لعشر حالات لأطفال تم تأكيد تشخيصهم بمرض التليف الكيسي (أعراض المرض مؤكدة باختبار العرق و/أو طفرة في المورثة) في قسم طب الأطفال أ- المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

النتائج: تم تشخيص 10 أطفال من بينهم 6 ذكور و 4 إناث. الحالات العشر كان لديها بالأساس أعراض تنفسية وأخرى هضمية مع تأخر في النمو. تميز تطور هذا المرض بتكرار تعففات الجهاز التنفسي بنوعين من البكتيريا على وجه الخصوص: بكتريا الزائفة الزنجارية وبكتيريا العنقودية الذهبية. الأعراض الهضمية كانت حاضرة في بعض الأحيان منذ تشخيص المرض أو بعد تطور هذا الأخير، كان يتعلق الأمر أساسا بالقصور البنكرياسي والإرتجاع المعدي المرئي. فيما يخص التشخيص الجيني فقد أجري لدى 4 أطفال، كشف عن طفرة دلطا ف 508 عند طفلين، في حين لم يتم تحديد نوع المورثة لدى الطفلين الآخرين.

فما يخص العلاج فقد أستند بالأساس على العلاج التنفسي بالوقاية من انسداد الشعب الهوائية عن طريق الترويض التنفسي والمضادات الحيوية في حالة التعفن الرئوي والوقاية من العدوى. وعلى دعم التغذية عن طريق الإستخراجات البنكرياسية والفيتامينات.

خاتمة: تميزت الحالات في دراستنا بحدة الأعراض وكانت المظاهر السريرية عند الأطفال مشابهة لتلك الملاحظة عند القوقاز. ومع ذلك، يبقى هذا المرض غير معروف الشيء الذي يؤدي إلى تأخر في التشخيص كما أن الأخذ والعناية بهذه الفئة من الأطفال يبقى صعبا.



ANNEXE 1: Quand penser à la mucoviscidose ?

Nouveau-né	Nourrisson	Enfant	Adulte
- Iléus méconial	- Diarrhée graisseuse	- Stagnation staturo-	- Bronchite chro-
- Retard	- Stagnation staturopondé-	pondérale	nique
- d'élimination	rale	- Constipation	- Asthme sécré-
- du méconium	- Constipation	- Occlusion intestinale	tant
- Ictère cholésta-	- Occlusion intestinale	- Prolapsus rectal	- Emphysème
- tique	- Bronchites à répétition	- Insuffisance pancréa-	- Hippocratisme
- Stagnation	- Toux chronique	tique exocrine	digital
- pondérale	- Bronchopneumopathies	- Toux chronique	- Sinusite chro-
- Détresse respi-	sévères ou récidivantes	- Bronchopneumopathies	nique
- ratoire	- Asthme sécrétant	sévères ou récidivantes	- Polypose nasale
	- Hépatomégalie	- Asthme sécrétant	- Cirrhose
	- Insuffisance cardiaque ai-	- Dilatations des bronches	- Stérilité par
	guë	- Sinusite chronique.	agénésie des
	- Coup de chaleur	- Polypose nasale	canaux défé-
		- Cirrhose	rents

ANNEXE 2 : 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 3 : Score de Shwachman

Etat	Nombre de points	Activité	Examen clinique	Croissance Nutrition	Radio pulmonaire
Excellent (86 à 100 points)	25 points par case	<ul style="list-style-type: none"> - Activité normale. - Tolérance à l'effort normale. - Fréquentation scolaire régulière. - Joie de vivre 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne tousse pas - Pouls et respiration normaux - Pas de dilatation thoracique - Pas d'hippocratisme 	<ul style="list-style-type: none"> - Poids et taille au-dessus de - 0,6 DS (25^ep) - Bon appétit. - Selles d'aspect normal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'emphysème. - Pas d'exagération des opacités bronchiques parahiliaires - Pas d'infiltration, pas d'atélectasie
Bon (71 à 85 points)	20 points par case	<ul style="list-style-type: none"> - Légère limitation de l'effort. - Parfois passif ou irritable. - Bonne fréquentation scolaire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Petite toux sèche de temps en temps - Pouls et respiration normaux au repos - Légère dilatation thoracique - Hippocratisme débutant 	<ul style="list-style-type: none"> - Poids et taille au-dessus de - 1,2 DS (15^ep) - Appétit normal - Selles fréquentes et anormalement molles 	<ul style="list-style-type: none"> - Emphysème minime. - Légère accentuation des axes broncho-vasculaires. - Pas d'infiltration. Pas d'atélectasie
Moyen (56 à 70 points)	15 points par case	<ul style="list-style-type: none"> - Se repose souvent. - Passif ou irritable. - Assez bonne. - Fréquentation scolaire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Toux chronique de 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 rales ronflants ou sibilants. - Hippocratisme + 	<ul style="list-style-type: none"> - Poids et taille au-dessus de -2 DS (3^ep) - Maigreur modérée - Appétit normal - Selles vomitiformes et fétides. 	<ul style="list-style-type: none"> - Emphysème modéré - Hyperclarté pulmonaire - Exagération des opacités broncho-vasculaires - Quelques atélectasies localisées - Parfois infiltrats transitoires
Mauvais (41 à 55 points)	10 points par case	<ul style="list-style-type: none"> - Activité physique diminuée - Dyspnée d'effort - Susceptible, irritable - Mauvaise assiduité scolaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Toux chronique, productive - Fréquence du pouls et de la respiration augmentée - Dilatation thoracique avec déformation. - Hippocratisme++ - Cyanose fréquente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Poids et taille au-dessus de - 2 DS (3^ep) - Amyotrophie, maigreur - Appétit diminué - Selles malformées, volumineuses, grasses, très fétides. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Limitation sévère de l'activité physique - Dyspnée d'effort et orthopnée - Inactif - Impossibilité de fréquenter l'école 	<ul style="list-style-type: none"> - Accès de toux fréquents souvent avec vomissements. - Tachycardie, tachypnée. - Thoracique dilaté en barillet - Rales dissimulés - Hippocratisme +++ - Cyanose. 	<ul style="list-style-type: none"> - Petit, dénutri - Arrêt de la croissance - Selles fréquentes et volumineuses - Prolapsus rectal fréquent. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions étendues - Emphysème marqué avec nombreux aspects kystiques - Infiltrats at 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 4 : 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 5 : Principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés dans la mucoviscidose

Annexe 5.1. Par voie orale

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nbre 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	=
Céfaléxine	50 (E) 100 (A)	3	>
Ciprofloxacine	30 (E) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Erythromycine	50 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j	2	=
Minocycline	4 (si âge > 8 ans) 100 à 200 mg/j (A)	2	=
Oxacilline, cloxacilline	100 à 150	3 à 4	>
Pristinamycine	50 (E) (A) Maxi 4 000 mg/j	2	=
Rifampicine en association (cf. texte)	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=

* AMM : Autorisation de mise sur le marché ; = : Posologie conforme à celle de l'AMM ; > : Posologie supérieure à celle de l'AMM.

** (A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant.

Annexe 5.2. Par voie parentérale

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nbre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Amikacine	20 à 30 maxi 20 mg kg ⁻¹ j ⁻¹ (A) Dose totale cumulée < 15g	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	=

Annexe 6 : Principaux antibiotiques utilisés dans l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Annexe 6.1. Per os

Nom	Posologie proposée	Nbre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	40 mg kg ⁻¹ j ⁻¹ (E) 1 à 1,5 g/j (A) Maxi 1500 mg/j (E) (A)	2	=
Azithromycine (hors AMM chez l'enfant)	250 à 500 mg/j	1	> (voir texte)

Annexe 6.2. Par voie intraveineuse

Nom	Posologie proposée en mg kg ⁻¹ j ⁻¹	Nbre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Ticarcline (± acide clavulanique)	250 (E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A) (Maxi 20 kg/j acide clav (E) Maxi 1200 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 < 1,5g	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	>

ANNEXE 7 : 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. **Mekus F, Ballmann M, Bronsveld I, Bijman J,**
Veeze H and Tümmler B 2000 Categories of deltaF508 homozygous cystic fibrosis twin and sibling pairs with distinct phenotypic characteristics *Twin Res. Off. J. Int. Soc. Twin Stud.* **3** 277-93
2. Anon registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf
3. **Riordan J R, Rommens J M, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N and Chou J L**
1989 Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA *Science* **245** 1066-73
4. **Rommens J M, Iannuzzi M C, Kerem B, Drumm M L, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole J L, Kennedy D and Hidaka N**
1989 Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping *Science* **245** 1059-65
5. **Claustres M**
1998 Génétique, dépistage et épidémiologie de la mucoviscidose *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* **1** 261-8
6. **Anon Marciniak B.**
Mucoviscidose et anesthesie Congrès ADARPEF Lille, 2002
7. **Anon Quinton P. M.**
Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective *Physiol. Rev.* 1999; 79, suppl. 1 :3-22
8. **Anon L'HOSTIP P.**
Incidences bucco-dentaires de la mucoviscidose. Thèse de deuxième cycle, Brest, 1993 ; 113p
9. **Anon Di sant'agnese P.A., Darling R.C., Perera G.A., Shea E.**
Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953; 12: 549-563
10. **Anon Gibson L.E., Cooke R.E.**
A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis *Paediatrics* 1959; 23: 545-549
11. **Anon Knoweles M.R., Carson J.L., Collier A.M., Gatzky J.T.**
Measurements of nasal transépithélial electric potential differences in normal human subjects in vivo *Am Rev Respir Dis* 1981; 124; 484-90
12. Anon Mucoviscidose-FRfrPub49v01.pdf
13. **Anon Kerem, B. et al.**
Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245, 1073-1080 (1989)
14. **Anon Rommens, J. M. et al.**

Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245, 1059–1065 (1989)

15. **Anon Voynow, J. A. & Scanlin, T. F.**
Cystic Fibrosis – an overview | ScienceDirect Topics. <https://www-sciencedirect-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/topics/medicine-and-dentistry/cystic-fibrosis> (2005).
16. Kopito R R 1999 Biosynthesis and degradation of CFTR *Physiol. Rev.* **79** S167–173
17. **Riordan J R, Rommens J M, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N and Chou J L**
1989 Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA *Science* **245** 1066–73
18. **Anon Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F., Zdebik A.**
Molecular structure and physiological function of chloride channels *Physiol. Rev.* 2002; **82**: 503–568
19. **Anon 17.Chappe V.**
La mucoviscidose <http://www.123bio.net/revues/vchappe/index.html>
20. **Anon Sheppard D., Welsh M.**
Structure and function of the CFTR chloride channel *Physiol Rev* 1999; **79**,suppl.1 : 23–45
21. **Anon Sermet-Gaudelus I., Lenoir G., Berche P., Ricour C., et al.**
Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris). Pédiatrie : Maladies infectieuses* 2002 ; [4-060-P10] : 23p
22. **Anon Wine JJ.**
Genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999; **103**:309–12
23. **Anon Sermet-Gaudelus I., Silly-Gaillez C, Lenoir G.**
Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas. *Encycl Méd chir (elsevier SAS, Paris). Traité de Médecine Akos* 2000 ; [8-0540] : 10p.
24. **Anon Fanen P.**
La mucoviscidose et le gène CFTR *Atlas of genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Introltems/CisticFibFr2.html>
25. **Barasch J, Kiss B, Prince A, Saiman L, Gruenert D and Al-Awqati Q**
1991 Defective acidification of intracellular organelles in cystic fibrosis *Nature* **352** 70–3
26. **Anon 90. Ogino, S., Gulley, M. L., den Dunnen, J. T. & Wilson, R. B.**
Standard Mutation Nomenclature in Molecular Diagnostics. *J. Mol. Diagn. JMD* **9**, 1–6 (2007).
27. **Anon Amaral, M. D. & Farinha, C. M.**
Rescuing mutant CFTR: a multi-task approach to a better outcome in treating cystic fibrosis. *Curr. Pharm. Des.* **19**, 3497–3508 (2013).
28. **Anon Quon, B. S. & Rowe, S. M.**
New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ* **352**, i859 (2016).
29. **Anon Veit, G. et al.**

From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell* 27, 424–433 (2016).

30. **Anon Bareil, C. & Bergougnoux, A.**
CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Française Pediatr.* 27 Suppl 1, eS8–eS12 (2020).
31. **Anon Boyle, M. P. & De Boeck, K.**
A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir. Med.* 1, 158–163 (2013).
32. **Anon Estivill, X.; Bancells, C.; Ramos, C.;**
and the Biomed CF Mutation Analysis Consortium; (1997). Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations.
33. **Anon Amaral, M. D.**
Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *J. Intern. Med.* 277, 155–166 (2015).
34. **Anon Storini V., Claustres M., Chinet T., Ravilly S.**
Diagnostic de la mucoviscidose *Arch. Pédiatr.* 2001 ; 8, suppl . 5 : 818–832
35. **López-Valdez J A, Aguilar-Alonso L A, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico G E, Ávila-Soledad J M, Reyes A A and Pedroza-Jiménez F D**
2021 Cystic fibrosis: current concepts *Bol. Méd. Hosp. Infant. México* 78 6536
36. **Anon Rosenstein B.J. ; Cutting G.R.**
The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement *J.Pediatr.*1998; 132: 589–595
37. Anon cystic fibrosis 2021 dg.pdf
38. **De Boeck K, Vermeulen F and Dupont L**
2017 The diagnosis of cystic fibrosis *Presse Médicale* 46 e97–108
39. **Dominici R and Franzini C**
2002 Fecal Elastase-1 as a Test for Pancreatic Function: a Review *Clin. Chem. Lab. Med.* 40
40. **Anon Roussey M.**
La mucoviscidose, Fev 2000 <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediztrie/mucoviscidose.htm>
41. **Anon Kaplan J., Delpech M.**
Biologie moléculaire et médecine–2ème edition Paris, 2d.Flammarion 1993, 790 p.
42. **Anon Paterlini P., Bréchet et al.**
Archives de pédiatrie 18 (2011) 111–118
43. Anon <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-depistage-et-diagnostic> ; <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/diagnostic-evolution>
44. Mercier J Rôle de SLC6A14 dans la physiopathologie pulmonaire de la mucoviscidose
45. **Anon Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al.**

Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003;35:342-9.

46. **Anon John Libbey Eurotext**
– Médecine thérapeutique / Pédiatrie – Mise au point sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose
47. **Anon Welsh M., Smith A.**
Cystic fibrosis *Scientific American* 1995 Dec.; 273: 52-59
48. **Anon Farrel P.**
Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group Adv. Pediatr.* 2000; 47: 79-115
49. **Girodon-Boulandet E and Costa C**
2005 Génétique de la mucoviscidose *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 8 126-34
50. **Anon Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F.**
Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2007;2007(397):25-36.
51. Anon Lopes-Pacheco M (2016) CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front. Pharmacol.* 7:275. doi: 10.3389/fphar.2016.00275
52. Anon registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf
53. **Messaoud T, Fredj S, Bibi A, Elion J, Férec C**
and Fattoum S 2005 Molecular epidemiology of cystic fibrosis in Tunisia *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 63 627-30
54. **Halioui-Louhaichi S, Ben Chehida A, Hassouna R, Massaoud T, Ben Dridi M F, Barsaoui S, Gharbi-Sammoud A, Tebib N and Maherzi A**
2015 [Cystic fibrosis: A report of 33 pediatric Tunisian cases] *Tunis. Med.* 93 569-73
55. Anon THESE_SEDIKI_FZ.pdf
56. Ratbi I and Sefiani A La mucoviscidose au Maroc, mais où sont passés les malades?
57. Anon La mucoviscidose de l'enfant: approche épidémiologique et étude clinique dans l'ouest Algérien ; université d'Oran (Dr Rqdouï Abdelkarim)
58. Anon Epidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Tunisie : *Ann Biol Cliniques* ; Vol 63 ; num 6 ; nov-déc 2005 .
59. **Faraj P A, Berbich P A, Lazrak P B, Chkili P T, Alaoui P M T and Belmahi P A**
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT Anesth. Réanimation
60. Anon Atteinte respiratoire dans la mucoviscidose. EMC –Médecine
61. **Anon 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.
62. **Anon Reix P, Bellon G.**

Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose et leur prise en charge. La mucoviscidose 2^e édition 2001; 165–216.

63. Anon 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 .
64. Anon 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 discontinuée lors du traitement d'exacerbations bronchiques aiguës dans la mucoviscidose, Présentée et soutenue décembre 2003 par Attivi David, université Henri Poincaré- Nancy 1 .
65. Anon Mucoviscidose – ScienceDirect
66. Masson E Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques EM-Consulte
67. Masson E Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas EM-Consulte
68. **Anon BARNIG C., DE BLAY F.**
« Mesurer l'hyperréactivité bronchique : quel intérêt pratique ? ». Rev. Fr. Allergol. [En ligne]. avril 2013. Vol. 53, n°3, p. 117-118. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reval.2013.02.002> >
69. **Anon DENEUVILLE E., BEUCHER J., ROUSSEY M.**
« Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose ». Rev. Francoph. Lab. [En ligne]. décembre 2007. Vol. 2007, n°397, p. 37-42. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80694-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80694-0) >
70. **Anon Strausbaugh S.D., Davis P.B.,**
Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology, Clin. Chest Med. 28 (2007) 279–288.
71. **Anon PELLUAU S., OUALHA M., SOUILAMAS R., HUBERT P.**
« Les défaillances respiratoires dans la mucoviscidose : Prise en charge en réanimation ; indications de la transplantation ». Arch. Pédiatrie [En ligne]. mai 2012. Vol. 19, Supplement 1, p. S40-S43. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71109-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71109-0) >
72. **Anon Becker J.W., Burcke W., McDonald G. et al.,**
Prevalence of ABPA and atopy in adult patients with cystic fibrosis, Chest 109 (1996) 1536–1540.
73. **Anon Schidlow D.V., Taussig L.M., Knowles M.R.,**
Cystic fibrosis foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis, Pediatr. Pulmonol. 15 (1993) 187–198.
74. Anon Actualités sur la mucoviscidose : les manifestations respiratoires de la mucoviscidose , la revue francophone des laboratoires , décembre 2007 numéro 397
75. **Anon Long FR, Williams RS, Castille RG.**
Structural airway abnormalities in young patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004 Feb;144(2): 154–61.
76. **Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman B S, McCauley**

- D I and Naidich D P 1991 Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* **179** 783-8
77. **Anon 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.
78. **Brody A S, Molina P L, Klein J S, Rothman B S, Ramagopal M and Swartz D R**
1999 High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate *Pediatr. Radiol.* **29** 731-5
79. Anon The evolution of lung disease in children with cystic fibrosis, Elsevier Masson *Archives de Pédiatrie* 2009;16:576-577 disponible sur sciedirect.com
80. **Deneuille E, Beucher J and Roussey M**
2007 Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose *Rev. Francoph. Lab.* **2007** 37-42
81. **Dakin C, Henry R L, Field P**
and Morton J 2001 Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis *Pediatr. Pulmonol.* **31** 436-42
82. **Anon Pourcel C, Vu Thien H, Vergnaud G.**
Epidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients mucoviscidosiques. *Revue francophone des laboratoires.* 2011; 2011 (435): 41-8.
83. **Anon 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.
84. **Anon 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.
85. **Lenoir G, Vrielynck S, Clairicia M, Afsa Fezaa D, Sorin M and Sermet-Gaudelus I**
2007 Infection bactérienne et mucoviscidose *Rev. Francoph. Lab.* **2007** 49-57
86. Anon 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 .
87. Anon La mucoviscidose ». *Monit. Pharm.* 24 février 2007. n°2665, p. 1-15.
88. Claire B PSEUDOMONAS AERUGINOSA DANS LE CADRE DE LA MUCOVISCIDOSE
89. **Anon Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose – Pneumologie et infectiologie Haute Aut. Santé**
90. **Anon MARIANI-KURKDJIAN P., BINGEN E.**
« Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. septembre 2003. Vol. 10, Supplement 2, p. S342-S346. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)90050-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)90050-9) >
91. **Anon MEGHDAS I., LOÏEZ C., BAÏDA N., DABBOUSSI F., HAMZE M., HUSSON M.-O., IZARD D.**
« Epidémiologie des infections provoquées par les bactéries du "complexe *Burkholderia cepacia*"

au cours de la mucoviscidose ». Arch. Pédiatrie [En ligne]. avril 2004. Vol. 11, n°4, p. 360-366. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2003.12.024> >

92. **Anon BELLIS G., DEHILLOTTE C., LEMONNIER L.**
Registre français de la mucoviscidose 2014 [En ligne]. Disponible sur : < http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2014.pdf > (consulté le 29 avril 2016)

93. **Anon BARANZELLI A., WALLYN F., NSEIR S.**
« Infections bronchopulmonaires à *Stenotrophomonas maltophilia* et à *Acinetobacter baumannii* ». Rev. Pneumol. Clin. [En ligne]. octobre 2013. Vol. 69, n°5, p. 250-259. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.02.005> >
94. **Anon Lalau G.** Diagnostic de la mucoviscidose. 2010.
95. **Anon 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
96. **Anon 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.
97. **Anon La mucoviscidose , Post'U (2013) 21-28 , Dominique Turk , Département de pédiatrie, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-Avinée .**
98. **Brepson C** Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy
99. **Anon Calvo P., Baldi M, Lerro P, Bignamini E, et al.**
Crohn disease and cystic fibrosis. Digestive and liver disease 2006; 38: A87-A120
100. **Anon Isabelle Sermet-Gaudelus, Gérard Lenoir, Patrick Berche, et al.**
Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques ; EMC
101. **Kessler L and Baltzinger P**
2016 Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge Médecine Mal. Métaboliques 10 445-51
102. **Lavie M, Fisher D, Viložni D, Forschmidt R, Sarouk I, Kanety H, Hemi R, Efrati O and Modan-Moses D** 2015 Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status Diabetes Res. Clin. Pract. 110 276-84
103. **Andersen H U, Lanng S, Pressler T, Laugesen C S and Mathiesen E R**
2006 Cystic Fibrosis-Related Diabetes Diabetes Care 29 2660-3
104. **Schwarzenberg S J, Thomas W, Olsen T W, Grover T, Walk D, Milla C and Moran A**
2007 Microvascular Complications in Cystic Fibrosis-Related Diabetes Diabetes Care 30 1056-61
105. **Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Souberbielle J-C and Mallet E**

- 2009 Minéralisation osseuse et mucoviscidose Arch. Pédiatrie **16** 616-8
- 106. Ott S M and Aitken M L**
1998 Osteoporosis in patients with cystic fibrosis Clin. Chest Med. **19** 555-67
- 107. Abuzgaia A M, Elzagallaai A A, Mallowney T and Rieder M J**
2023 Drug Hypersensitivity Reactions in Patients with Cystic Fibrosis: Potential Value of the Lymphocyte Toxicity Assay to Assess Risk Mol. Diagn. Ther. **27** 395-403
- 108. Anon** Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement Haute Aut. Santé
- 109. Durieu I, Reynaud Q and Nove-Josserand R**
2016 Mucoviscidose : transition du centre pédiatrique au centre adulte Rev. Pneumol. Clin. **72** 72-6
- 110. Anon** Prise en charge de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose chez l'enfant : Arch Pédiatriques 2001, 8suppl5 : 856-83
- 111. Anon** 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**
- 112. Masson E** Conférence de consensus Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose Lundi 18 et mardi 19 novembre 2002, Palais du Luxembourg, Paris Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme Texte des recommandations (version longue) Avec la participation de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé EM-Consulte
- 113. Anon** D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE G. F. « Conférence de consensus Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose Recommandations (versions courtes) ». Arch. Pédiatrie. 2003. Vol. 10, p. 280-294.
- 114. Anon** **BOURGEOIS M. L., VRIELYNCK S.**
« Infection bronchopulmonaire dans la mucoviscidose ». Médecine Thé. Pédiatrie. 31 mai 2005. Vol. 8, n°3, p. 175-181.
- 115. Anon** Delaunay JP. Kinésithérapie respiratoire et mucoviscidose. Vaincre la mucoviscidose. <http://vaincrelamuco.org/>
- 116. Auerbach H S, Williams M, Kirkpatrick J A and Colten H R**
1985 Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis Lancet Lond. Engl. **2** 686-8
- 117. Lai H C, FitzSimmons S C, Allen D B, Kosorok M R, Rosenstein B J, Campbell P W and Farrell P M**
2000 Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis N. Engl. J. Med. **342** 851-9
- 118. Bisgaard H, Pedersen S S, Nielsen K G, Skov M, Laursen E M, Kronborg G, Reimert C M, Høiby N and Koch C**
1997 Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection Am. J. Respir. Crit. Care Med. **156** 1190-6
- 119. Nikolaizik W H and Schöni M H**
1996 Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis J. Pediatr. **128** 271-4

120. **Anon 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.
121. Anon Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. 2011.
122. **Mw K, Pj B, Cl H**
and Pb D 1995 Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis N. *Engl. J. Med.* **332**
123. **Dezateux C and Crighton A**
2000 Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001505
124. **Zinman R, Corey M, Coates A L, Canny G J, Connolly J, Levison H and Beaudry P H**
1989 Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients *J. Pediatr.* **114** 368-77
125. **Spier S, Rivlin J, Hughes D and Levison H**
1984 The effect of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis *Am. Rev. Respir. Dis.* **129** 712-8
126. **Anon Munk A.**
Atteinte digestive de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 2005;8(3):197-203.
127. Anon ANAES. Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. *Pneumologie et infectiologie.* Paris; 2002.
128. **Anon 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.
129. **Jadin S A, Wu G S, Zhang Z, Shoff S M, Tippets B M, Farrell P M, Miller T, Rock M J, Levy H and Lai H J**
2011 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.* **93** 1038-47
130. Villain C Mucoviscidose et nutrition
131. **Anon Médart J. Manuel**
pratique de nutrition: l'alimentation préventive et curative. De Boeck Supérieur; 2009
132. **Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G, Ferri P and Raia V**
2009 One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements *Pediatr. Diabetes* **10** 162-7
133. **Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murriss-Espin M, Corvol H and Munck A**
2016 Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR *Rev. Mal. Respir.* **33** 658-65
134. **Alton E W F W, Armstrong D K, 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.* **3** 684-91



قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الأثم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على

البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 8

سنة : 2024

التأليف الكيسي عند الطفل تجربة مصلحة طب الأطفال أ-
المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 15 يناير 2024

من طرف

السيد : زكرياء لقطارنة

المزداد بتاريخ 22 نونبر 1998 بسكورة ورزازات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

التأليف الكيسي-طفل-المورثة س.ف.ت.ر-اختبار العرق-البيولوجي الجزئية

اللجنة

الرئيس

المشرف أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيد م. بوسكراوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة ك. الفايري

السيد ن. راضي

السيدة غ. الضريس

أستاذة في طب الأطفال

السيدة ع. بورهوات

أستاذة في طب الأطفال