

Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy

Caroline Brepson

▶ **To cite this version:**

Caroline Brepson. Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738773

HAL Id: hal-01738773

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738773

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE, DEPISTES A LA NAISSANCE, A L'HOPITAL D'ENFANTS A NANCY

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 9 avril 2010

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Caroline BREPSON**
Née le 23 janvier 1986 à Metz (57)

Membres du jury

Président : Mr Stéphane GIBAUD, Maître de conférences, laboratoire de pharmacie clinique, Nancy.

Juges : Mme Sophie MENETRE, Pharmacien praticien hospitalier, Hôpital d'Enfants de Nancy.

Mme Jocelyne DERELLE, Pneumo-pédiatre praticien hospitalier, Hôpital d'Enfants de Nancy.

Mr Benoit BEAUDOUIN, Pharmacien titulaire.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR ..... Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Patrick MENU ..... Physiologie
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON ..... Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Monique ALBERT ..... Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Isabelle BERTRAND ..... Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ..... Chimie Physique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Jean-Claude CHEVIN ..... Chimie générale et minérale
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Joël COULON ..... Biochimie
Sébastien DADE ..... Bio-informatique
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Béatrice DEMORE ..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY ..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS ..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE ..... Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ ..... Biophysique-acoustique
Luc FERRARI ..... Toxicologie
Stéphane GIBAUD ..... Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT ..... Chimie organique

Frédéric JORAND ..... Santé et environnement
Olivier JOUBERT ..... Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ ..... Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT ..... Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI..... Hématologie biologique
Christophe MERLIN ..... Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU ..... Pharmacognosie
Maxime MOURER..... Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS ..... Informatique
Christine PERDICAKIS ..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO ..... Pharmacologie
Virginie PICHON ..... Biophysique
Anne SAPIN..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER ..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY ..... Santé publique
Gabriel TROCKLE ..... Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER..... Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU ..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI ..... Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER ..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD ..... Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET ..... Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Đ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Đ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Đe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Monsieur Stéphane GIBAUD

Maître de conférences en pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Nancy

Pour me faire l'honneur de présider ce jury,

Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A ma directrice de thèse,

Madame Sophie MENETRE

Pharmacien praticien hospitalier, Hôpital d'enfants de Nancy

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour avoir accepté d'encadrer ma thèse,

Veuillez recevoir ces remerciements comme témoignage de ma gratitude.

A mes juges,

Madame Jocelyne DERELLE

Pneumo-pédiatre praticien hospitalier, Hôpital d'enfants de Nancy

Pour l'aide précieuse lors de l'étude des dossiers des patients, qu'elle a eu la gentillesse de me transmettre,

Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Monsieur Benoit BEAUDOUIN

Pharmacien titulaire

Pour avoir accepté si gentiment de juger ce travail, pour votre accueil chaleureux durant mon stage,

Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

Je profite de cette occasion pour formuler un petit message à tous ceux qui comptent pour moi :

Papa, Maman, Armelle et Florian, merci pour tout le soutien et le réconfort que vous m'avez apportés pendant ces six dernières années.

Thomas, merci pour ton soutien et ta patience pendant les moments difficiles.

Papi et Mamie, pour votre soutien et votre intérêt tout au long de mes études.

Camille, Sophie, Fiona, Tiphanie, Aurélie et tous les autres de la fac, merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Ainsi que toute ma famille et mes amis.

Sommaire

Table des tableaux **13**

Table des figures **14**

Introduction **16**

Première partie : La mucoviscidose **17**

1. Epidémiologie 18

2. Génétique 19

2.1. Le gène de la mucoviscidose 19

2.2. La protéine CFTR et ses fonctions 20

2.2.1. Une fonction de canal chlorure 20

2.2.2. Une fonction de régulation de l'activité d'autres canaux ioniques 21

2.2.3. Autres fonctions 21

2.3. Les mutations du gène CFTR 22

2.3.1. La mutation F508del 22

2.3.2. La classification des mutations 22

2.3.3. Les mutations les plus fréquentes 24

2.4. Corrélations génotype-phénotype 25

3. Manifestations cliniques 26

3.1. Atteinte respiratoire 27

3.1.1. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire 27

3.1.2. Manifestations respiratoires 29
3.1.3. Principaux microorganismes impliqués dans les atteintes respiratoires 30
3.1.4. Complications respiratoires 32

3.2. Atteinte digestive 33
3.2.1. Physiopathologie 33
3.2.2. L'insuffisance pancréatique 33
3.2.3. L'atteinte intestinale 34
3.2.4. Le reflux gastro-oesophagien 35
3.2.5. L'atteinte hépatobiliaire 35

3.3. Autres atteintes 36
3.3.1. Le diabète 36
3.3.2. Les atteintes de la sphère ORL 36
3.3.3. L'atteinte rhumatologique 36
3.3.4. Les manifestations génitales 37

4. Diagnostic et dépistage 37

4.1. Dépistage prénatal 37

4.2. Dépistage néonatal 38
4.2.1. Trypsine immuno-réactive : TIR 39
4.2.2. Recherche de mutations 39
4.2.3. Test de la sueur 40
4.2.4. Algorithme du dépistage en 2008 40

4.3. Diagnostic clinique 41

5. La prise en charge de la mucoviscidose 42

5.1. Prise en charge de l'atteinte broncho-pulmonaire 42
5.1.1. La kinésithérapie respiratoire 42
5.1.2. L'aérosolthérapie et les traitements inhalés 43
5.1.3. Le traitement de la colonisation bactérienne ou de l'infection 46
5.1.4. Les traitements associés non systématiques 50

5.2. Prise en charge nutritionnelle et digestive 53
5.2.1. La nutrition 53
5.2.2. L'insuffisance pancréatique 54
5.2.3. Les atteintes hépatiques 55

5.3. Education thérapeutique 57
5.3.1. Les règles d'hygiène et de prévention au domicile 57
5.3.2. Mode de vie 58
5.3.3. L'éducation à visée respiratoire 58
5.3.4. L'éducation diététique 58
5.3.5. La prise de médicaments et l'observance 59
5.3.6. La prévention 59

Deuxième partie : Etude de la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy, de juin 2002 au 31 décembre 2009 60

1. L'organisation du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de Nancy 61

2. But de l'étude 61

3. Conditions de l'étude 61

3.1. La population étudiée 61

3.2. Le recueil des données 62

4. Résultats de l'étude 63

4.1. Résultats généraux sur la population étudiée 63

4.2. Résultats du dépistage et signes cliniques à la naissance 64
4.2.1. Résultats du dépistage néonatal 64
4.2.2. Résultats du dépistage anténatal 67
4.2.3. Manifestations cliniques et prise en charge lors de la première consultation. 67

4.3. Prise en charge la première année de diagnostic 69

4.3.1. Prise en charge générale à tous les nourrissons 69
4.3.2. Prise en charge spécifique pour les nourrissons atteints de mucoviscidose ... 70
4.3.3. Les manifestations respiratoires 70
4.3.4. Les manifestations digestives 73

4.4. Evolution de la prise en charge en fonction des manifestations cliniques 75
4.4.1. Les manifestations respiratoires 75
4.4.2. Les manifestations digestives 85

5. Discussion 91

5.1. Les limites de l'étude 91

5.2. Les conclusions de l'étude 91
5.2.1. La prévalence à la naissance 91
5.2.2. Les formes frontières de mucoviscidose 93
5.2.3. Les mutations du gène CFTR 93
5.2.4. Les traitements médicamenteux 94
5.2.5. Les infections 95
5.2.6. Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose 97

Conclusion 98

Bibliographie 99

Table des tableaux

Tableau I : Incidence et fréquence des hétérozygotes pour la mucoviscidose dans le monde. 18
Tableau II : Prévalence à la naissance de la mucoviscidose dans les régions françaises, selon les données globales du dépistage 2002-2006 (source AFDPHE). (2) 19
Tableau III : Fréquence des principales mutations responsables de la mucoviscidose en France. 24
Tableau IV : Fréquence des principales manifestations cliniques de la mucoviscidose (7). ... 26
Tableau V : Fréquence des mutations de la mucoviscidose, retrouvées dans la population étudiée. 65
Tableau VI : Prévalence à la naissance de la mucoviscidose en Lorraine, de 2003 à 2008..... 92

Table des figures

Figure 1 : Pourcentage des bactéries cliniquement importantes en fonction de l'âge, en 2006 (18). 32
Figure 2 : Algorithme décisionnel du dépistage néonatal de la mucoviscidose en 2008. (2) .. 41
Figure 3 : Utilisation des médicaments administrés en aérosolthérapie, exprimée en pourcentage en fonction de l'âge, en 2006 (18). 46
Figure 4 : Utilisation des thérapeutiques à visée respiratoire, exprimée en pourcentage en fonction de l'âge, en 2006 (18). 52
Figure 5 : Utilisation des thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle, exprimée en pourcentage en fonction de l'âge, en 2006 (18). 56
Figure 6: Nombre d'enfants dépistés pour la mucoviscidose, chaque année à la naissance ou grâce au dépistage anténatal, dans la région Lorraine. 63
Figure 7: Résultats du dosage de la TIR par patient. 64
Figure 8 : Résultats du test de la sueur par patient. 66
Figure 9 : Pourcentage d'enfants ayant des signes digestifs, des signes respiratoires ou un iléus méconial à la naissance. 69
Figure 10 : Pourcentage d'enfants colonisés *par P. aeruginosa* ou par *S. maltophilia*, la première année de diagnostic. 71
Figure 11 : Médicaments et manifestations respiratoires : Pourcentage d'enfants traités par Pulmozyme®, Zithromax® et/ou Sérétide®, la première année. 72
Figure 12 : Médicaments et manifestations digestives : Pourcentage d'enfants traités par Kréon für kinder® et/ou par Ursofalk®, ou présentant un retard staturo-pondéral ou une GEP, la première année. 75
Figure 13 : Nombre par année de primo-colonisation par *P. aeruginosa*, puis nombre d'autres colonisations par *P. aeruginosa* suivant la primo-infection. 77
Figure 14 : Nombre de traitement antibiotique contre *P. aeruginosa*, par voie orale ou par voie intraveineuse, par année. 77

Figure 15 : Nombres d'infections respiratoires bactériennes, autres que *P. aeruginosa*, en fonction des années. 80
Figure 16 : Nombre de colonisation par *A. fumigatus*, par année. 81
Figure 17 : Pourcentage d'enfants traités par Pulmozyme® en fonction des années. 82
Figure 18 : Pourcentage d'enfants traités par Zithromax® en fonction des années. 83
Figure 19 : Pourcentage d'enfants traités par Sérétide® en fonction des années. 84
Figure 20 : Pourcentage d'enfants traités par des extraits pancréatiques, Kréon für kinder® ou Créon®, en fonction des années. 86
Figure 21 : Pourcentage d'enfants ne présentant pas d'insuffisance pancréatique, en fonction des années. 86
Figure 22 : Pourcentage d'enfants nécessitant une supplémentation en vitamine E, en fonction des années. 87
Figure 23 : Pourcentage d'enfants traités par de l'acide ursodésoxycholique, Ursofalk® ou Ursolvan®, en fonction des années. 88
Figure 24 : Pourcentage d'enfants présentant un retard staturo-pondéral, en fonction des années. 90
Figure 25 : Pourcentage d'enfants alimentés par une GEP, en fonction des années. 90

Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance, dans les populations d'origine caucasienne. Cette maladie est évoquée pour la première fois au Moyen-âge, par le biais de médecins qui remarquèrent que les enfants dont la peau possédait un goût salé, ne vivaient pas longtemps. Mais il faut attendre les années 1930 pour que soit caractérisées les lésions des tissus respiratoires et pancréatiques, et qu'apparaisse la notion de « fibrose kystique du pancréas », et l'année 1946 pour que soit déterminée son origine génétique. Puis, furent réalisés d'énormes progrès dans la compréhension de la mucoviscidose et de sa prise en charge, avec notamment la découverte du gène responsable en 1989.

Ainsi grâce à ces progrès spectaculaires dans la connaissance de la mucoviscidose, l'espérance de vie à la naissance qui n'était que de 5 ans dans les années 1970 (1), atteint les 39 ans en 2001 (2). En 2002 est mis en place en France, le dépistage néonatal de la mucoviscidose. Bien que n'existant toujours pas de traitement curatif de la maladie, ce dépistage devrait permettre l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance des enfants atteints de mucoviscidose à 47 ans en 2005 (2). Cette augmentation de l'espérance de vie, n'est possible que grâce à une prise en charge précoce des enfants dépistés à la naissance.

Afin de mieux connaître cette prise en charge précoce, nous avons réalisé une étude à Nancy sur la prise en charge dès la naissance des enfants atteints de mucoviscidose. Ce travail a pour but, l'étude de la population d'enfants dépistés, ainsi que la prise en charge des infections intercurrentes et des atteintes survenant lors de l'évolution de la maladie.

Mais avant d'approfondir cette étude, nous allons resituer la mucoviscidose dans le contexte actuel.

Première partie : La mucoviscidose

1. Epidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique, dans les populations européennes et nord-américaines. Il est admis généralement une incidence d'environ 1/2500 nouveau-nés, correspondant à une fréquence de porteurs hétérozygotes de 1/25 dans les populations d'origine européenne (3).

Elle est présente partout dans le monde, mais à des prévalences variables (4).

Tableau I : Incidence et fréquence des hétérozygotes pour la mucoviscidose dans le monde.

	Incidence à la naissance	Fréquence des hétérozygotes
Caucasiens	1/2 500	1/25
Moyen-Orient	1/4 400	1/33
Hispaniques	1/8 500	1/46
Africains	1/20 000	1/70
Asiatiques	1/32 400	1/90

Il n'y a pas de sexe ratio, ainsi elle touche autant les hommes que les femmes.

Elle se déclare à des âges variables : à la naissance, pendant l'enfance, ou bien à l'âge adulte dans les cas les moins sévères.

Cas de la France

En 2006, nous estimons qu'un enfant sur 4500 naissances est atteint par la mucoviscidose, c'est à dire environ 200 naissances par an, et qu'environ 2 millions de personnes sont hétérozygotes porteurs sains, soit une fréquence de 1/25 (5). Seuls 10% des malades ont des antécédents familiaux (6).

Avant l'instauration en 2002 du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose, la prévalence était estimée à un nouveau-né sur 2500 (7). Depuis, grâce à ce dépistage l'incidence a été réévaluée à la baisse (8).

Actuellement en France, environ 6000 patients, dont 40% sont des adultes, sont atteints de mucoviscidose (6).

Tableau II : Prévalence à la naissance de la mucoviscidose dans les régions françaises, selon les données globales du dépistage 2002-2006 (source AFDPHE). (2)

Région	Prévalence à la naissance
Réunion	1/2 659
Lorraine	1/2 878
Bretagne	1/2 967
Limousin	1/3 139
Alsace	1/3 307
Normandie	1/3 506
Rhône-Alpes	1/3 615
Champagne-Ardenne	1/3 711
Bourgogne	1/3 830
Picardie	1/4 067
Franche-Comté	1/4 072
Nord PDC	1/4 263
Auvergne	1/4 526
Pays de la Loire et Poitou-Charentes	1/4 933
PACA et Corse	1/4 993
Languedoc-Roussillon	1/5 280
Aquitaine	1/5 380
Centre	1/5 484
Ile de France	1/5 995
Midi-Pyrénées	1/7 253

2. Génétique

2.1.Le gène de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive, due à une anomalie du gène Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). Ceci signifie, que seuls les sujets ayant hérité de deux mutations sont atteints de la maladie. Le risque statistique pour chaque grossesse d'un couple de sujets sains hétérozygotes est le suivant (9) :

- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose
- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant indemne de la pathologie et non porteur

- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant non atteint de mucoviscidose mais hétérozygote pour une des mutations.

La première mutation du gène CFTR a été caractérisée en 1989, c'est la mutation F508del.

C'est un grand gène de taille importante situé sur le bras long du chromosome 7, dans la région 7q31. Il s'étend sur près de 250 kilobases (kb) d'ADN et comprend 27 exons. Il est transcrit en ARN messager de 6,5 kb et code pour une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés, la protéine CFTR (8).

2.2.La protéine CFTR et ses fonctions

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire, synthétisée au sommet des cellules épithéliales des canaux du pancréas et de la vésicule biliaire, des cryptes de l'intestin, des bronches, de l'appareil génital et des glandes sudoripares.

Elle appartient à la famille des protéines ABC, pour ATP-Binding Cassette, qui sont des canaux permettant le transport d'éléments d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire, grâce à une source d'énergie, l'ATP.

La protéine CFTR permet le transport des ions chlorure vers l'extérieur de la cellule et intervient dans la régulation d'autres canaux cellulaires tels que les canaux de transport des ions sodium.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, cette protéine est absente ou altérée, ainsi les transports des ions chlorure et sodium sont altérés, ce qui entraîne la formation d'un mucus particulièrement visqueux dans les cellules respiratoires qui va obstruer les bronches et devenir la cause de graves troubles respiratoires.

2.2.1. Une fonction de canal chlorure

La protéine CFTR est un canal chlorure qui transfère hors de la cellule épithéliale les ions chlorure.

La fixation d'une molécule d'ATP, sur l'un des domaines de la protéine change sa conformation, ainsi le canal s'ouvre et les ions chlorure, accompagnés d'eau, sortent de la cellule. Le prolongement de cette ouverture est possible grâce à la fixation d'une seconde molécule d'ATP sur un autre domaine de la protéine CFTR, et c'est l'hydrolyse de cette molécule qui entraîne la fermeture du canal.

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, ce canal chlorure est défectueux ou absent, ainsi les ions chlorure sont retenus dans la cellule, ce qui empêche la sortie passive d'eau. Cette rétention d'eau entraîne une déshydratation des sécrétions et du mucus, qui est responsable en grande partie des phénomènes d'obstruction observés dans les organes cibles.

Cependant au niveau des glandes sudoripares, l'orientation des flux d'ions est inversée. Chez un individu sain, les ions chlorure entrent dans la cellule, mais chez le patient atteint de mucoviscidose, le canal chlorure est défectueux et les ions chlorure restent à l'extérieur de la cellule. C'est pourquoi la concentration en chlore est élevée dans la sueur, et cette caractéristique est utilisée lors du dépistage, lors du test de la sueur qui consiste en la détermination de la concentration en ions chlorure dans la sueur.

2.2.2. Une fonction de régulation de l'activité d'autres canaux ioniques

La protéine CFTR active de façon indirecte l'ouverture du canal Outwardly Rectifying Chloride Channel (ORCC) qui permet la sortie d'ions chlorure hors de la cellule. Si la protéine CFTR est inactive, cela majore le phénomène de rétention d'ions chlorure dans la cellule.

La protéine CFTR inhibe un canal sodique sensible à l'amiloride, le canal épithélial à sodium (ENaC), qui permet une entrée d'ions sodium dans la cellule épithéliale. Chez les patients atteints de mucoviscidose, ce canal n'est plus inhibé et le sodium entre dans la cellule, ce qui participe à la déshydration du mucus.

2.2.3. Autres fonctions

La protéine CFTR régule le pH intracellulaire en acidifiant les compartiments intracellulaires et son dysfonctionnement modifie les sécrétions cellulaires et augmente la viscosité du mucus.

Elle intervient aussi dans le recyclage des membranes de la cellule, en favorisant les phénomènes d'exocytose et en inhibant ceux d'endocytose.

2.3.Les mutations du gène CFTR

A ce jour, plus de 1800 mutations et polymorphismes, répartis tout au long du gène CFTR ont été recensés par un consortium international (8). Seuls quelques uns d'entre eux ont une fréquence supérieure à 1%.

La France possède le plus large spectre mutationnel rapporté pour la population d'un pays, avec plus de 300 mutations différentes (10).

L'identification et l'analyse de ces mutations est importante pour comprendre l'expression normale et anormale de la protéine CFTR et donc la physiopathologie de la maladie.

2.3.1. La mutation F508del

La mutation F508del, anciennement DF508, est la mutation responsable de la mucoviscidose la plus fréquente, ainsi elle est retrouvée dans environ 70% des cas de mucoviscidose. Elle est présente à l'état homozygote chez 45% des patients (8).

Elle correspond à la perte (Δ) d'un acide aminé, la phénylalanine (F), en position 508 dans la protéine CFTR de 1480 acides aminés, ce qui entraîne son dérèglement.

Des variations géographiques de sa fréquence sont observées, ainsi elle est plus retrouvée au nord (90%) qu'au sud (50%) de l'Europe (11).

2.3.2. La classification des mutations

Les mutations du gène CFTR sont réparties en cinq classes selon le niveau d'altération de la protéine (12) (13).

- Classe 1

Elle regroupe les mutations qui altèrent la production de la protéine. Il s'agit de mutations non-sens (G542X), de mutations d'épissage (621 + 1G→T) et de micro-insertions ou micro-délétions qui entraînent un décalage du cadre de lecture. Ces mutations ne produisent pas de protéine CFTR en principe, et ont donc un effet délétère « sévère » qui provoque une forte expression de la maladie dans l'organisme.

- Classe 2

Elle comprend des mutations qui perturbent le processus de maturation cellulaire et/ou de trafic intracellulaire de la protéine, et qui provoquent ainsi un effet délétère « sévère » et une forte expression de la maladie dans l'organisme.

La mutation F508del appartient à cette classe car la perte d'une phénylalanine en position 508 modifie le repliement normal de la protéine, ce qui empêche sa glycosylation et son transport vers la membrane des cellules épithéliales. Les protéines anormales sont alors reconnues et séquestrées par les protéines chaperonnes du réticulum endoplasmique, puis sont dégradées par la voie des protéasomes.

Dans cette classe se trouve aussi les mutations S549R et N1303K.

- Classe 3

Elle contient des mutations qui affectent les sites de fixation de l'ATP de la protéine CFTR. Le canal chlorure ne peut alors plus s'ouvrir. Ces mutations ont un effet délétère « sévère ». Dans cette classe sont présentes les mutations G551D et G1349D.

- Classe 4

Elle regroupe les mutations qui diminuent le temps d'ouverture du canal ou qui modifient sa sélectivité aux ions, ainsi la conduction aux ions chlorure est altérée. Ces mutations ont un effet délétère « modéré ». R334W et R347H, par exemple, conservent environ 10% de conductance au chlore, R347P transforme le canal multi-ionique en canal pauci-ionique,

R117H réduit de 70% le temps d'ouverture du canal CFTR et altère aussi la vitesse de passage des ions à travers le pore.

- Classe 5

Elle comprend les mutations qui sont associées à une importante diminution de l'expression de la protéine CFTR normale à la surface de la membrane des cellules. Ces mutations ont un effet délétère « modéré ». Cette classe contient entre autres, la mutation Q1411X.

2.3.3. Les mutations les plus fréquentes

Ci dessous, le tableau III résume les principales mutations responsables de la mucoviscidose, avec leur fréquence en France (10).

Tableau III : Fréquence des principales mutations responsables de la mucoviscidose en France.

Mutations	Fréquence
F508del	67,21%
G542X	2,89%
N1303K	2,05%
1717-1G>A	1,33%
2789+5G>A	1%
G551D	0,97%
W1282X	0,91%
R553X	0,87%
I507del	0,66%
2183AA>G	0,66%
1078delT	0,65%

2.4. Corrélations génotype-phénotype

Les mutations de classe 1, 2 et 3 ont toujours un effet délétère « sévère » et entraîne une forte expression de la maladie dans l'organisme, tandis que celles de classe 4 et 5 ont un effet « modéré » (12).

Le génotype, à savoir la combinaison de deux mutations, détermine en partie le phénotype.

Globalement, la combinaison de deux mutations « sévères » est habituellement observée dans le cas de mucoviscidose classique de l'enfant, avec une insuffisance pancréatique (8).

La combinaison d'une mutation « sévère » et d'une mutation « modérée » est plutôt associée à une forme modérée de mucoviscidose de révélation plus tardive, avec conservation de la fonction pancréatique (8). Ces formes modérées de mucoviscidose concernent 15 à 20% des patients.

La combinaison de deux mutations « modérées » peut être observée chez des patients adultes présentant une infertilité isolée par absence de canaux déférents, ou une atteinte à prédominance respiratoire ou pancréatique. Il arrive cependant que deux mutations à effet « modéré » entraînent une expression relativement sévère de la maladie au sein de l'organisme, ce phénomène serait dû à l'influence d'autres facteurs tels que les polymorphismes, changements sans conséquence apparente de la séquence génétique qui se retrouvent chez 1% de la population bien portante.

De plus, il arrive que chez deux sujets malades possédant le même génotype, la maladie évolue différemment. Ce phénomène serait dû à l'influence d'autres gènes, des gènes modificateurs, qui peuvent atténuer ou aggraver la maladie, mais aussi à l'environnement et au traitement (14). Les recherches s'orientent aussi actuellement dans cette voie, étudier, analyser et comprendre le rôle de ces gènes modificateurs afin de pouvoir éventuellement agir sur ces facteurs dans un but thérapeutique.

D'autres facteurs peuvent influencer la sévérité de la maladie, tels que l'environnement respiratoire ou l'observance thérapeutique.

Ainsi, il n'y pas de corrélation exacte entre génotype et phénotype, donc il est difficile d'émettre un pronostic sur la gravité de la maladie à partir de la mutation identifiée.

3. Manifestations cliniques

La mucoviscidose peut toucher pratiquement tous les viscères, mais ses principales manifestations pathologiques concernent l'appareil respiratoire, l'intestin, le pancréas et le foie.

Tableau IV : Fréquence des principales manifestations cliniques de la mucoviscidose (7).

Organes atteints	Patients affectés
Appareil respiratoire ▪ **Bronchiolite, bronchite** ▪ **Bronchiectasie** ▪ **Sinusite chronique** ▪ **Polypes nasaux**	 100% 100% 90-100% 6-20%
Appareil digestif ▪ **Insuffisance pancréatique exocrine** ▪ **Occlusion intestinale distale** ▪ **Prolapsus rectal** ▪ **Fibrose biliaire** ▪ **Lithiase vésiculaire** ▪ **Iléus méconial** ▪ **Pancréatite** ▪ **Cirrhose biliaire multilobaire**	 85% 10-30% 20% 20% 12% 10% 5% 5%
Appareil endocrinien ▪ **Puberté différée** ▪ **Diabète**	 85% 15%
Appareil de la reproduction ▪ **Homme : azoospermie** ▪ **Femme : mucus cervical épais**	 98% >95%
Sueur : chlorure > 60 mmol/L	98%

3.1.Atteinte respiratoire

L'atteinte de l'appareil respiratoire constitue la cause majeure de morbi-mortalité dans la mucoviscidose.

3.1.1. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire

- Physiologie d'un poumon sain :

Les muqueuses des bronches sont recouvertes d'un mucus formé d'une couche sol et d'un liquide de surface, composé d'eau. Les protéines CFTR sécrètent activement du chlore vers ce liquide, et interagissent avec les canaux d'absorption du sodium. Ceci provoque un mouvement d'ions chlorure vers le film liquidien, qui entraîne avec lui un mouvement de sodium et d'eau. Cette sécrétion d'eau permet d'hydrater le liquide de surface bronchique et de maintenir les propriétés rhéologiques adéquates pour une clairance muco-ciliaire efficace. L'évacuation de ce liquide permet l'élimination des poussières et des agents infectieux vers le système digestif.

- Physiopathologie de la mucoviscidose :

La mucoviscidose est le résultat de mutations du gène CFTR, qui entraînent l'absence de protéine CFTR fonctionnelle.

Cette protéine CFTR est un canal chlore ayant de nombreuses fonctions dans l'organisme, dont celle de sécréter des ions chlorure depuis le milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, après activation par la voie de l'AMPc. Elle est localisée dans les cellules épithéliales des voies aériennes et dans les cellules séreuses des glandes sous muqueuses.

- *Un mucus abondant avec des anomalies rhéologiques*

Dans la mucoviscidose, la protéine CFTR est absente ou déficiente, ce qui se traduit par un défaut de transport des ions chlorure dans le milieu extracellulaire, sous l'effet de l'activation de la voie de l'AMPc. Ce défaut de sécrétion d'ions chlorure, s'accompagne d'une réabsorption excessive de sodium à travers la membrane apicale liée à une suractivation des canaux sodiques apicaux sensibles à l'amiloride.

La non sécrétion d'ions chlorure empêche la libération passive d'eau dans le film liquidien et provoque sa déshydratation, ce qui modifie sa rhéologie. Les sécrétions muqueuses deviennent trop visqueuses et s'accumulent dans les voies aériennes. Leur stase favorise les infections dues aux bactéries et une sensibilité aux champignons.

- *Un état inflammatoire local*

Grâce à l'étude de prélèvements de lavage broncho-alvéolaire et d'expectoration, il a été mis en évidence l'importance de la réaction inflammatoire locale dans la mucoviscidose. L'inflammation est strictement localisée au poumon et n'entraîne pas de perturbations des défenses systémiques (15).

Chez un sujet sain, l'inflammation est déclenchée en réponse à une agression, comme une infection. Or dans la mucoviscidose, cet état inflammatoire est retrouvé très précocement dans les voies respiratoires des patients, alors même que les résultats des prélèvements microbiologiques sont négatifs. Ainsi la réponse inflammatoire pourrait se mettre en place en l'absence d'agent pathogène, ou pourrait être déclenchée par des quantités très faibles de micro-organismes.

L'inflammation des voies aériennes est aussi excessive. En effet des quantités de cytokines pro-inflammatoires très élevées sont retrouvées dans les lavages broncho-alvéolaires. Par ailleurs les taux des molécules anti-inflammatoires, comme l'interleukine 10, sont très bas. Ainsi il y a un déséquilibre de la balance pro-inflammatoires/anti-inflammatoire, avec une accumulation de molécules pro-inflammatoires dans le poumon.

Par ailleurs, la réaction inflammatoire aboutit à la destruction progressive du tractus respiratoire, par le biais des polynucléaires neutrophiles qui libèrent, entre autres, des protéases détruisant le revêtement épithélial.

- *Des infections chroniques*

La stase du mucus et la destruction plus ou moins étendue du revêtement épithélial, favorisent les infections. En effet l'épithélium lésé par l'état inflammatoire, permet une augmentation de l'adhérence de bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa*.

Les infections favorisent la réaction inflammatoire, qui en retour favorise les infections. C'est un cercle vicieux qui évolue vers la destruction du parenchyme pulmonaire avec des altérations de la fonction d'échanges gazeux, qui sont progressivement irréversibles (15). C'est pour cela que les atteintes pulmonaires constituent la principale cause de mortalité dans la mucoviscidose.

3.1.2. Manifestations respiratoires

- Chez l'enfant

Une toux sous forme de quintes, persistante, répétitive et qui épuise l'enfant est caractéristique. Parfois, les accès de toux peuvent provoquer des vomissements. La respiration peut être sifflante du fait de l'obstruction des petites bronches.

Des infections pulmonaires à répétition peuvent survenir, comme des bronchites. Les bactéries les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*, puis *Pseudomonas aeruginosa*. Les infections pulmonaires les plus redoutables sont celles à *Pseudomonas aeruginosa*, car elles répondent moins bien aux traitements antibiotiques disponibles (5).

L'évolution est insidieuse, lentement progressive et ponctuée de poussées dues à des infections. Lors de ces exacerbations, il est constaté une aggravation de la toux et de l'encombrement bronchique, une purulence de l'expectoration, une asthénie, un amaigrissement et parfois une hyperthermie mais rarement élevée (16).

- Chez l'adulte

L'atteinte respiratoire est quasi-constante à l'âge adulte et conditionne le pronostic. La fonction respiratoire s'altère avec l'âge, l'évolution vers l'insuffisance respiratoire sévère et le décès ont lieu principalement à l'âge adulte.

Comme chez l'enfant, chez l'adulte une toux avec des expectorations mucopurulentes est présente. Les poussées de surinfection bronchique sont caractérisées par une aggravation de la symptomatologie respiratoire et par une altération de l'état général avec une asthénie, un

amaigrissement mais rarement de la fièvre. Ces poussées deviennent plus fréquentes et plus sévères, et entraînent une maladie pulmonaire chronique.

Il y a une plus grande fréquence de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*, 70% chez l'adulte contre 35% chez l'enfant. Il y a apparition de bacilles gram négatif multirésistants comme *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Achromobacter xylosoxidans*. Ces bactéries s'ajoutent ou remplacent au fil des années la colonisation par *Staphylococcus aureus* et par *Haemophilus influenzae*. Il y a également une plus forte colonisation par les champignons, comme *Aspergillus* (17).

La fréquence des complications, comme le pneumothorax ou les hémoptysies, pouvant engager le pronostic vital, augmente avec l'âge.

3.1.3. Principaux microorganismes impliqués dans les atteintes respiratoires

Les infections broncho-pulmonaires représentent un problème majeur pour le patient atteint de mucoviscidose. En effet, elles sont caractérisées par des exacerbations aigües intercurrentes ayant pour conséquence une détérioration progressive des fonctions respiratoires.

- *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus sensible à la méticilline est l'une des premières bactéries retrouvée chez les jeunes enfants, ainsi en 2006, elle était présente chez 50,1% des patients âgés de 0 à 4 ans (18). Par contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est plus rare, et est présent chez 4,4% des 0-4 ans, puis atteint 14,6% des 15-19 ans, ensuite il diminue légèrement tout en restant au dessus de 9,8% jusqu'à 34 ans (18).

Sa pathogénicité est due au fait que la bactérie est capable d'adhérer aux mucines bronchiques et/ou aux cellules épithéliales des voies respiratoires via ses acides teichoïques ou un complexe polysaccharidique, le slime (11).

La bactérie est retrouvée dans l'environnement et sur les objets, et fait l'objet d'un portage au niveau de l'oropharynx, des fosses nasales, du tube digestif et de la peau. Elle est sensible à la chaleur et la contamination a surtout lieu par les mains et par les gouttelettes de la toux (6).

- *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae est l'une des bactéries les plus fréquentes chez les jeunes enfants, mais ne persiste pas chroniquement dans les voies respiratoires, elle n'aura donc pas de rôle direct dans les lésions pulmonaires. Elle est présente chez 50,5% des enfants âgés de 0 à 4 ans en 2005 (19).

Cette bactérie est retrouvée essentiellement au niveau des voies aériennes supérieures, ainsi la contamination a lieu par voie rhinopharyngée d'un individu à l'autre (6).

- *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie très virulente, retrouvée plus tardivement chez les enfants. En général, la primo-colonisation a lieu entre 8 et 10 ans, mais elle peut être découverte dès les premiers mois de vie. La colonisation est presque inéluctable, puisque 95% des patients en stade terminal sont colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* (11), et augmente avec l'âge, ainsi en 2006, 23,4% des enfants de 0 à 4 ans étaient colonisés contre 74% des 30-34 ans (18).

Cette bactérie est présente dans la nature, dans les endroits humides et riches en rejets domestiques, dans les plantes, dans les fruits et légumes, dans les lavabos et baignoires (siphon et pommeau de douche), dans les jacuzzi, dans les toilettes, dans le matériel de nettoyage (seau, éponge, serpillière), ainsi que dans les nébuliseurs. Elle se retrouve également chez les autres malades infectés. Ainsi la contamination est interhumaine ou indirecte (6).

- *Burkholderia cepacia*

Burkholderia cepacia est une bactérie n'ayant aucun pouvoir pathogène chez l'individu sain, mais étant à l'origine d'infection nosocomiale. La pathogénie liée à la bactérie est de sévérité variable selon les souches et les individus, mais elle peut entraîner des détériorations de la fonction respiratoire conduisant au décès.

Elle est présente dans le sol, l'eau et les végétaux (6).

- *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus est un champignon, responsable le plus souvent d'aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques, dont la prévalence est estimée entre 0,5 et 11% chez les patients atteints de mucoviscidose (11).

Il est répandu dans la nature. Ainsi la contamination a lieu par inhalation de spores, notamment répandues lors de travaux générant beaucoup de poussières (6).

La figure 1 ci-dessous représente la fréquence des bactéries pathogènes, en fonction de l'âge des patients.

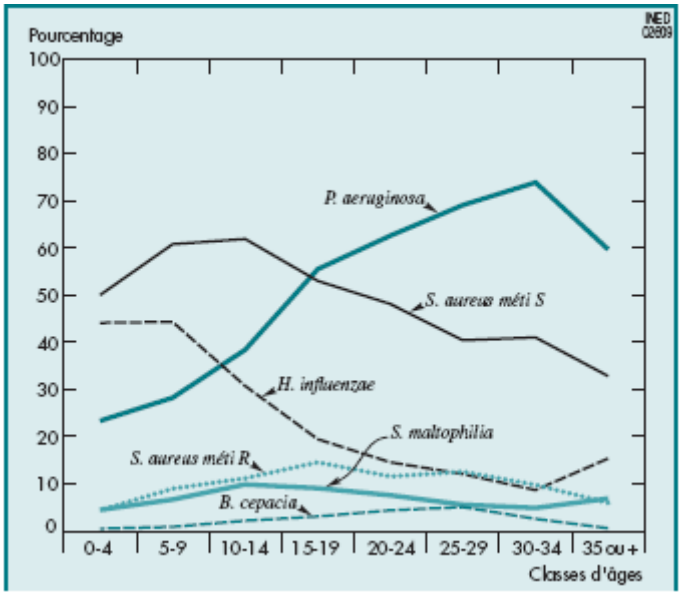


Figure 1 : Pourcentage des bactéries cliniquement importantes en fonction de l'âge, en 2006 (18).

3.1.4. Complications respiratoires

Les complications sont variables d'un patient à l'autre, et apparaissent plus ou moins tardivement. Le décès est généralement la conséquence de l'aggravation de l'atteinte respiratoire jusqu'à l'insuffisance respiratoire terminale.

Les principales complications rencontrées sont l'hyperréactivité bronchique, le pneumothorax et les hémoptysies.

3.2.Atteinte digestive

3.2.1. Physiopathologie

Chez un sujet sain, la protéine CFTR, située au niveau du pôle apical des cellules épithéliales, permet le transport des ions chlorure et bicarbonate, et participe à l'équilibre hydroélectrolytique et aux qualités rhéologiques des sécrétions.

Chez un patient atteint de mucoviscidose, la protéine CFTR est absente ou anormale, et ne permet pas le passage des ions chlorure et bicarbonate dans les canaux excréteurs pancréatiques, hépatiques et biliaires. Ainsi les sécrétions muqueuses, trop visqueuses obstruent ces canaux et peuvent conduire à la destruction des parenchymes en amont (20).

3.2.2. L'insuffisance pancréatique

Le dysfonctionnement des canaux chlore est à l'origine d'un suc pancréatique pauvre en eau et en bicarbonates favorisant la précipitation des sécrétions acineuses riches en protéines. Ces précipitations forment des obstacles en amont desquels la glande pancréatique s'atrophie et se fibrose (21).

L'insuffisance pancréatique exocrine devient symptomatique lorsque environ 98% de la fonction pancréatique a disparu (21).

Chez un sujet sain, le pancréas sécrète des sucs pancréatiques contenant les enzymes nécessaires à la digestion des aliments. Or chez un sujet atteint de mucoviscidose, il est observé une insuffisance pancréatique, c'est-à-dire que les enzymes ne sont plus acheminées vers l'intestin, ce qui provoque des problèmes d'assimilation des lipides.

Ainsi, la principale conséquence de l'insuffisance pancréatique est la malabsorption des aliments, engendrant des carences alimentaires et un retard de croissance.

Du fait de la malabsorption des lipides, une carence en vitamines liposolubles (A, D, E et K) et en acides gras essentiels est présente.

Chez l'enfant, la courbe de poids est inférieure à la normale malgré un appétit pouvant être important. Les selles sont pâteuses, fétides et abondantes, parfois franchement grasses voire huileuses (stéatorrhée) et s'accompagnent de douleurs abdominales. Les troubles digestifs peuvent aboutir à une malnutrition avec déficits multiples, notamment en vitamines liposolubles.

En 2006, 81,6% des patients sont insuffisants pancréatiques, ce pourcentage restant assez stable selon l'âge (18). Cette insuffisance se manifeste par une diarrhée chronique accompagnée de douleurs abdominales.

La suffisance pancréatique est observée chez environ 15% de l'ensemble des patients, cependant un patient initialement suffisant pancréatique peut au cours de sa vie devenir insuffisant pancréatique et donc justifier la prise d'extraits pancréatiques. Actuellement, la corrélation génotypes-phénotypes est établie en matière d'atteinte pancréatique. Ainsi le phénotype suffisant pancréatique est le fait de mutations « peu sévères » (14), par contre, le phénotype d'insuffisance pancréatique s'observe lorsque le malade est homozygote pour 2 mutations sévères dont F508del (22).

La fonction pancréatique exocrine est évaluée grâce à la mesure de la stéatorrhée par 24h.

3.2.3. L'atteinte intestinale

- L'iléus méconial

L'iléus méconial est la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose, présent chez 10 à 15% des nouveau-nés (11). Il consiste en une occlusion intestinale néonatale basse, due à l'absence de progression du méconium anormalement visqueux et qui bouche l'iléon distal. Il peut déjà exister *in utero* mais se manifeste le plus souvent dans les quarante-huit premières heures de vie. Malgré de rares exceptions l'iléus méconial est quasi pathognomique de la mucoviscidose.

- Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)

Le syndrome d'obstruction intestinale distal est un équivalent d'iléus méconial tardif. Il comprend des symptômes cliniques dus à une obstruction partielle ou complète de l'intestin à

distance de la période néonatale (23). Sa fréquence est d'environ 9% dans l'enfance et 15% chez les adultes (24).

- La constipation

La constipation, due au SOID ou à des pathologies indépendantes de la mucoviscidose, et devra être traitée comme chez les patients indemnes de mucoviscidose.

- Le prolapsus rectal

Le prolapsus rectal apparaît chez 20% des patients au cours de la deuxième ou troisième année de vie. Avant le dépistage systématique à la naissance, il pouvait révéler la maladie.

3.2.4. Le reflux gastro-oesophagien

La fréquence du reflux gastro-oesophagien (RGO) est de 20% chez les patients atteints de mucoviscidose de tout âge, et jusqu'à 76% des enfants (24). Le RGO est du à des relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage, mais aussi à une augmentation du gradient de pression abdomino-thoracique, à la prise de théophylline ou de β-mimétiques et à la nutrition entérale.

3.2.5. L'atteinte hépatobiliaire

Des lésions hépatobiliaires surviennent chez 15 à 20% des patients (5). Cette atteinte résulte de l'accumulation de sécrétions hypervisqueuses à l'intérieur des canaux biliaires. Cette accumulation provoque une cirrhose biliaire focale, qui est le premier stade de la maladie, présent chez 20 à 40 % des enfants et 20 à 70% des adultes (25). Elle peut être asymptomatique, mais évolue quasi incontournablement en une cirrhose biliaire multilobaire, accompagnée de nodules de régénération, de varices œsophagiennes, et d'une hypertension portale, pouvant provoquer des hémorragies digestives mettant en jeu le pronostic vital (26) (27).

3.3.Autres atteintes

3.3.1. Le diabète

Un diabète insulino-dépendant peut apparaître lors de l'évolution de la maladie lorsque la fibrose pancréatique s'étend aux îlots de Langerhans. Le diabète peut rester silencieux, sans symptôme pendant sa phase initiale, ou se manifester par une soif intense, une perte de poids et une fatigue, ou encore par une augmentation des épisodes infectieux. Rare dans l'enfance, avec 4,6% des enfants de 10 à 14 ans atteints (19), la fréquence du diabète augmente avec l'âge, avec 29,1% des adultes de 25 à 29 ans atteints. Le diabète aggrave la mucoviscidose et peut avoir des complications qui lui sont propres (5).

3.3.2. Les atteintes de la sphère ORL

L'atteinte ORL est quasi constante, et est responsable d'infection rhino-sinusienne chronique. De plus, des polypes nasaux peuvent survenir chez 6 à 20% des patients. Un polype est une formation charnue de la muqueuse du nez ou des sinus qui peut donner une sensation de nez bouché, des saignements de nez et des symptômes de sinusite.

3.3.3. L'atteinte rhumatologique

Les arthralgies sont bilatérales et symétriques, atteignant les genoux et les chevilles, parfois les poignets et les coudes. Elles sont consécutives aux poussées de surinfection pulmonaire.

L'ostéoporose est fréquente. Son évolution est silencieuse jusqu'à l'apparition de fractures. La diminution de la densité minérale est d'autant plus importante que la pathologie est sévère, que l'index de masse corporelle est faible (28).

3.3.4. Les manifestations génitales

- Chez l'homme

Une infertilité masculine est présente dans 98% des cas et est de type obstructif. En effet les testicules sont habituellement normaux et la spermatogénèse est normale, mais les canaux déférents sont absents ou atrophiés ce qui se traduit par une azoospermie et donc une infertilité.

La prostate, les épididymes, les vésicules séminales peuvent être atteintes à des degrés divers.

L'infertilité est traitée grâce à des fécondations *in vitro*, à partir de spermatozoïdes prélevés dans l'épididyme.

- Chez la femme

Il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital. La fertilité est néanmoins diminuée en raison de modifications de la glaire cervicale qui est épaissie, pauvre en eau et qui gêne la pénétration du sperme dans le col de l'utérus.

La mucoviscidose ne pose pas de problème particulier à la grossesse, et la grossesse n'aggrave pas la mucoviscidose si l'état respiratoire et nutritionnel de la femme est bon avant la grossesse. En revanche, s'ils sont mauvais, la grossesse peut représenter un risque pour la femme. Il est donc préférable de parler avec le médecin spécialiste et de faire le point avant d'envisager une grossesse.

4. Diagnostic et dépistage

4.1. Dépistage prénatal

Le diagnostic prénatal est réservé aux familles à risque, *a fortiori* si l'un des enfants est atteint de mucoviscidose, ainsi qu'en présence d'une hyper-échogénicité intestinale au cours de

l'échographie du second trimestre de toute grossesse. Il est réalisé dans le cadre d'un conseil génétique.

Il est possible dès la 12ième semaine de grossesse et consiste à rechercher l'anomalie génétique sur les villosités choriales après biopsie du trophoblaste, ou ultérieurement sur une amniocentèse. Si le *fœtus* est diagnostiqué comme positif, une interruption médicale de grossesse peut être envisagée.

4.2.Dépistage néonatal

La mise en œuvre du dépistage néonatal de la mucoviscidose, a été décidée par la caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (CNAMTS) qui a accepté d'en assurer le financement, et qui a signé une convention en mai 2001 avec l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), déjà en charge des autres dépistages en France. Cette convention définit les rôles et les missions conférées à l'AFDPHE.

Ainsi, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est systématiquement pratiqué chez tous les nouveau-nés en France depuis courant 2002 (2003 pour l'Aquitaine et la Franche-Comté). Ce dépistage est réalisé en même temps que celui de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie, de l'hyperplasie des surrénales et de la drépanocytose.

Ce dépistage permet un diagnostic précoce de la mucoviscidose, suivi d'une prise en charge nutritionnelle et respiratoire adaptée. Cette prise en charge précoce améliore le pronostic de la maladie, surtout sur le plan nutritionnel et donc la croissance et le développement de l'enfant.

Le protocole de dépistage comporte un dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR), une analyse des mutations préférentielles du gène CFTR et un test de la sueur. Selon l'AFDPHE, au 28 avril 2008 et pour la période 2002-2006 la sensibilité de ce dépistage est de 96,45% et sa spécificité de 99,37% (2).

4.2.1. Trypsine immuno-réactive : TIR

Au 4ième jour de vie, après consentement des parents, est réalisé le dépistage des maladies à la naissance, dont la mucoviscidose. Pour cela, du sang du talon est prélevé puis déposé sur du papier buvard, c'est le test de Guthrie. A partir de ce prélèvement, est dosée la TIR qui est un ensemble de molécules apparentés à une enzyme pancréatique, augmentée de façon non spécifique dans la mucoviscidose. Cette augmentation résulte d'une obstruction de canaux pancréatiques par amas de protéines *in utero* qui génère un relargage d'enzymes dans le sang Ce dosage est réalisé par un laboratoire coopté par l'association régionale, il s'agit généralement de laboratoires hospitaliers.

Le seuil retenu pour le dosage de la TIR est 60 µg/L, c'est la valeur définie de façon à détecter 0,5% de faux positifs. Si le dosage est supérieur à ce seuil une recherche de mutations est réalisée. (29)

4.2.2. Recherche de mutations

Lorsque le dosage de la TIR est élevé, une étude génétique visant à rechercher les 30 principales mutations du gène CFTR est réalisée. Ces 30 mutations couvrent 80 à 85% des mutations présentes en France. (29)

L'étude génétique est réalisée sur le même prélèvement de sang que pour le dosage de la TIR, par un laboratoire autorisé par le ministère de la santé, capable d'effectuer la recherche de toutes les mutations retenues.

Si aucune mutation n'est retrouvée, un dosage de la TIR est refait à trois semaines de vie si le taux initial est inférieur à 100 µg/L, s'il est inférieur au seuil, l'enfant n'est pas malade, mais s'il est augmenté un test de la sueur est réalisé.

Si une seule mutation est retrouvée, le diagnostic de mucoviscidose doit être confirmé ou infirmé par le test de la sueur, car la seconde mutation peut ne pas être repérée par l'étude génétique.

Si deux mutations sont mises en évidence, le diagnostic de mucoviscidose est posé mais il faut le confirmer par le test de la sueur.

4.2.3. Test de la sueur

Le test de la sueur est réalisé dans un Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) par un personnel expérimenté. Le test de la sueur dose le chlore sudoral, c'est un test rapide, indolore et il est positif dans la presque totalité des cas de mucoviscidose. Il peut être réalisé dès l'âge de 15 jours pour un nourrisson à partir de 3 kg, et reste positif toute la vie. Il n'y pas de rapport direct entre les valeurs du test et la gravité de la maladie.

Principe du test de la sueur :

La transpiration par ionisation transcutanée est provoquée en faisant passer pendant environ cinq minutes un courant de très faible intensité au travers d'une compresse imprégnée de pilocarpine, posée sur l'avant-bras. La sueur produite est recueillie pendant 30 minutes environ au moyen d'un papier filtre posé sur la zone stimulée, puis la concentration en chlore est mesurée (5).

Chez le sujet sain, le chlore sudoral est inférieur à 40 mmol/L. Si le chlore sudoral est supérieur à 30 mmol/L, cela confirme le diagnostic de mucoviscidose et le nourrisson est immédiatement pris en charge. Pour les enfants de plus de 3 mois, la valeur doit être supérieure à 60 mmol/L.

4.2.4. Algorithme du dépistage en 2008

L'algorithme ci-dessous résume les étapes du dépistage, ainsi que les conduites à tenir en cas de valeurs non comprises dans les valeurs seuil.

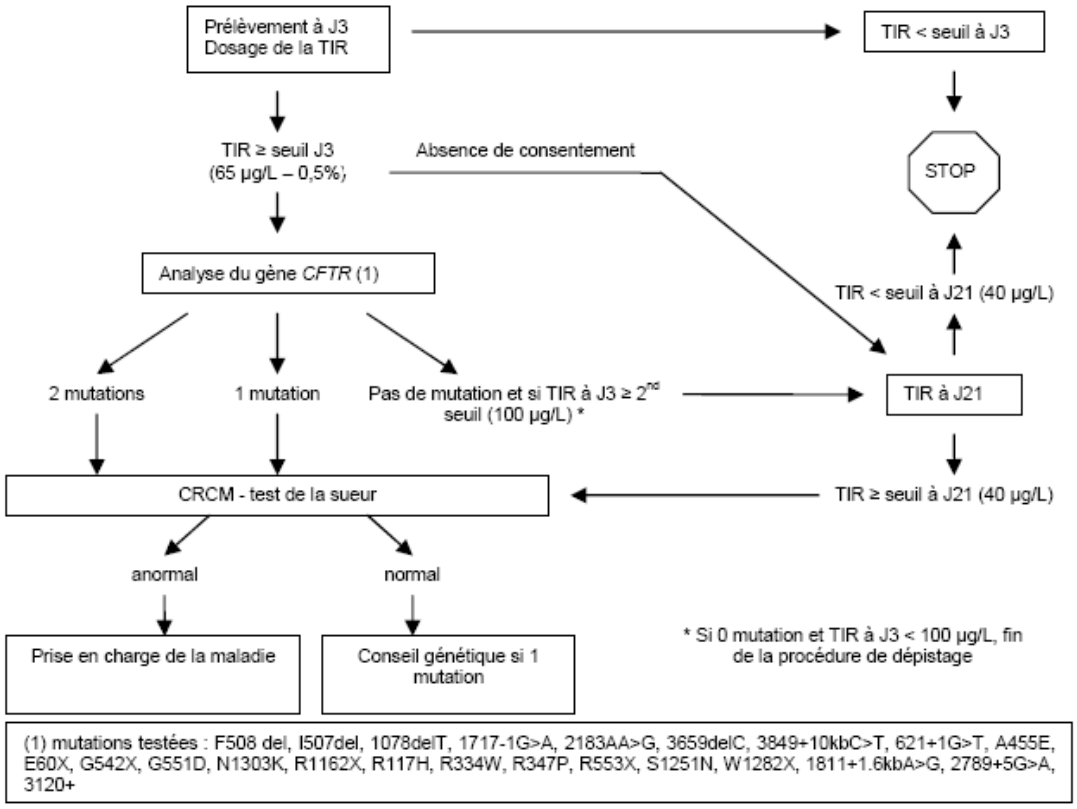


Figure 2 : Algorithme décisionnel du dépistage néonatal de la mucoviscidose en 2008. (2)

4.3.Diagnostic clinique

Bien qu'il existe un dépistage néonatal en France depuis 2002, il est possible de porter le diagnostic de mucoviscidose à tout âge, notamment si l'enfant est né avant 2002 ou à l'étranger. Le diagnostic clinique est difficile, en raison de la banalité de certains symptômes respiratoires récidivants et des troubles nutritionnels difficiles à quantifier. Cependant le diagnostic de mucoviscidose doit être évoqué devant un iléus méconial chez un nouveau-né, une saveur anormalement salée de la peau, une stéatorrhée, un retard staturo-pondéral, des infections chroniques avec hyper-sécrétion, une toux chronique, une atteinte hépatique avec ictère ou un prolapsus rectal.

5. La prise en charge de la mucoviscidose

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la mucoviscidose. Les traitements sont symptomatiques et la prise en charge a pour objectif (30) :

- D'éduquer le patient et/ou les parents
- D'identifier et traiter précocement les colonisations et les infections broncho-pulmonaires
- De maintenir un état nutritionnel optimal
- D'améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, de prévenir et de traiter les exacerbations
- De prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL, et les troubles de la statique rachidienne
- D'assurer la prise en charge psychologique
- D'améliorer la qualité de vie.

Ce sont principalement les atteintes broncho-pulmonaires et les manifestations digestives qui sont ciblées par la prise en charge qui associe des traitements médicamenteux et non médicamenteux.

La prise en charge est multidisciplinaire et est effectuée dans un CRCM par une équipe de médecins, infirmières, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues, assistantes sociales et généticiens. De plus à cette équipe du CRCM, s'ajoute la coopération de professionnels hospitaliers ou libéraux tels que les pharmaciens.

5.1. Prise en charge de l'atteinte broncho-pulmonaire

5.1.1. La kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est le traitement prioritaire de la mucoviscidose. Il faut la débuter dès le diagnostic et la poursuivre régulièrement même s'il n'y a pas d'encombrement apparent, de manière à préserver le plus possible le « capital poumon » des enfants, puisqu'à

la naissance, les poumons sont sains et que ce sont l'inflammation, les infections répétées et la stagnation du mucus qui vont les endommager. Elle a pour but de suppléer au déficit du système mucociliaire en réalisant un désencombrement le plus profond possible (31).

Elle est réalisée dans des conditions d'hygiène stricte par un kinésithérapeute diplômé ou parfois par la famille. Elle est basée sur les techniques de désencombrement bronchique par modulation du flux expiratoire comme le drainage autogène.

Le rythme des séances dépend de l'âge et de l'état clinique du patient. Ainsi chez le nourrisson, il est recommandé une séance au moins deux fois par semaine à deux séances par jour s'il y a exacerbation, et chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, il est préconisé une séance quotidienne à 2 à 3 par jour en cas d'encombrement important ou d'exacerbation (32).

5.1.2. L'aérosolthérapie et les traitements inhalés

Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose sont liées à l'infection et à la réaction inflammatoire des bronches. L'administration des médicaments au cœur même des phénomènes pathologiques est donc tout particulièrement pertinente. L'aérosolthérapie représente une des principales options de l'arsenal thérapeutique proposé aux patients.

L'aérosolthérapie a pour but l'application du médicament directement dans les bronches et permet ainsi un effet rapide, une dose totale de médicament réduite mais plus concentrée et moins d'effets indésirables.

Le succès du traitement dépend beaucoup de la technique d'inhalation. Une bonne initiation à cette technique et des contrôles réguliers peuvent améliorer considérablement l'efficacité du traitement. Ci-dessous quelques règles à respecter (33) :

- Une position assise, dos et cou bien droits, épaules relâchées, permet une meilleure ventilation en limitant le risque d'impaction au niveau de l'oropharynx
- La respiration doit être régulière, idéalement exclusivement par la bouche
- La respiration doit être calme sans inspiration brusque ni trop rapide, ce qui favoriserait une déposition des médicaments dans les grosses bronches et non dans les petites comme cela est souhaitable.

Ces traitements sont le plus souvent délivrés par des systèmes de nébulisation, mais parfois aussi par des aérosols doseurs (sprays) utilisés avec ou sans chambre d'inhalation, ou des inhalations de poudre sèche.

Il existe trois catégories de nébuliseurs : pneumatique, pneumatique-sonique et ultra-sonique. Ces systèmes de nébulisation sont proposés à la location ou à la vente, par l'intermédiaire du pharmacien d'officine.

L'hygiène lors des séances de nébulisation est très importante. L'idéal serait d'utiliser du matériel à usage unique. Lorsque pour des raisons économiques ou de moindre efficacité du matériel, l'utilisation du matériel à usage unique n'est pas possible, un nettoyage doit être effectué à chaque utilisation et une désinfection une fois par jour (33).

- La rhDNase ou dornase alpha

La rhDNase, molécule spécifique au traitement de la mucoviscidose, est utilisée en nébulisation pour fluidifier les sécrétions bronchiques et améliorer la fonction respiratoire. La désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique qui hydrolyse l'ADN du mucus et ainsi diminue la viscosité des expectorations et l'encombrement bronchique.

Pulmozyme® a pour indication dans l'AMM le traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle avec un renouvellement non restreint.

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution claire pour inhalation par nébuliseur à 2500 U/2,5 mL, répartie dans des ampoules à usage unique de 2,5 mL. La posologie est d'une nébulisation par jour avec une ampoule de 2,5 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à une ampoule deux fois par jour, chez certains patients de plus de 21 ans.

Les effets indésirables sont rares, modérés et transitoires, comme par exemple la douleur thoracique, la conjonctivite, la dyspepsie, la modification de la voix et la pharyngite.

Il se conserve entre +2 et +8°C.

- Les β2 mimétiques

Les β2 mimétiques ne sont pas prescrits de façon systématique dans la mucoviscidose mais seulement dans des cas particuliers. Les β2 mimétiques de coute durée d'action en nébulisation, sont utilisés dans le cas d'exacerbation pulmonaire, pour permettre une amélioration des paramètres fonctionnels. Ils peuvent aussi être utilisés avant une séance de kinésithérapie respiratoire, pour améliorer le drainage bronchique. Les β2 mimétiques de longue durée d'action sont utilisés lorsqu'une gêne respiratoire, comme une toux ou une dyspnée, est présente au long cours. (34)

Les principaux médicaments utilisés sont :

- β2 mimétiques à courte durée d'action : Salbutamol (Ventoline®, Salbumol®, etc.) et Terbutaline (Bricanyl®).
- β2 mimétiques à longue durée d'action : Salmétérol (Sérévent®, Sérétide® (+Fluticasone), Formotérol (Foradil®, Symbicort® (+Budésonide), Bambutérol (Oxeol® (en comprimé et non en inhalation)).

- Les antibiotiques inhalés

Les antibiotiques administrés par nébulisation, Tobramycine (Tobi®) et Colistine (Colimycine®) sont développés dans le paragraphe suivant sur le traitement des infections.

- Récapitulatif de la prise en charge par aérosolthérapie

La figure 3 ci-dessous représente l'utilisation des produits administrés en aérosolthérapie. Les médicaments les plus administrés sont la rhDNase et les bronchodilatateurs inhalés, qui sont utilisés par 41,6% des patients dans l'ensemble.

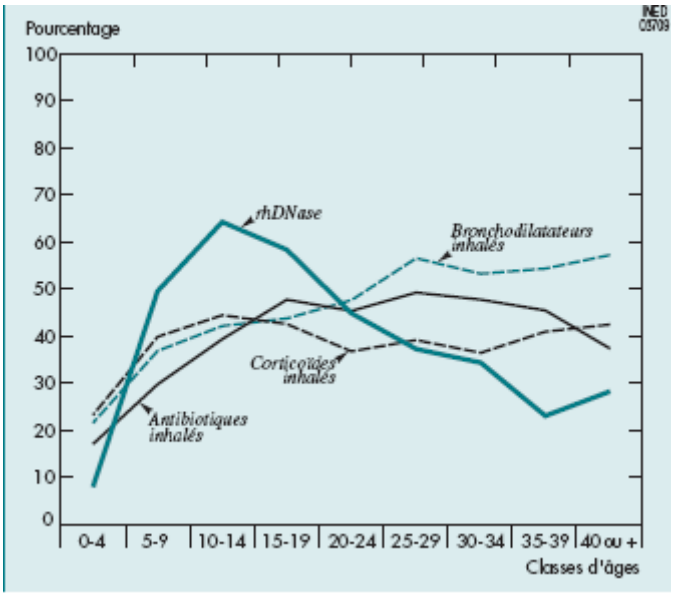


Figure 3 : Utilisation des médicaments administrés en aérosolthérapie, exprimée en pourcentage en fonction de l'âge, en 2006 (18).

5.1.3. Le traitement de la colonisation bactérienne ou de l'infection

L'antibiothérapie a pour but de combattre les infections. La posologie des antibiotiques et la durée du traitement doivent être adaptées en fonction de la bactérie isolée et de son antibiogramme, mais aussi en fonction de la tolérance du patient aux produits utilisés. Chez un patient atteint de mucoviscidose, le volume de distribution est augmenté et la demi-vie d'élimination raccourcie, avec une pénétration difficile des antibiotiques au sein des mucus, ainsi les posologies sont souvent élevées et supérieures à l'AMM (34). La voie d'administration dépend de la bactérie à traiter.

Les premières bactéries en causes sont *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* puis *Pseudomonas aeruginosa* que nous essayons d'éradiquer dès la primo-colonisation. Ensuite entrent en jeu des bactéries plus rares, mais présentant de nombreuses résistances aux antibiotiques comme *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ou *Achromobacter xylosoxidans*.

- Antibiotiques actifs sur *Haemophilus influenzae*

Pour lutter contre *H. influenzae* il est préconisé une monothérapie par Amoxicilline + Acide clavulanique (Augmentin®) ou une céphalosporine comme Cefpodoxime (Orelox®). (35)

Augmentin® est administré pour les enfants, grâce à des suspensions buvables dosées à 500mg/62,5mg et à 100mg/12,5mg. La posologie pour les enfants est de 80 mg/kg/j en trois prises, mesurée grâce à la pipette dose/poids, sans dépasser 3 g/j.

Pour les adultes, Augmentin® est administré grâce à des comprimés de 500mg/62,5mg et à des suspensions buvables à 1g/125mg. La posologie est de 3g/j en trois prises.

Orelox® se présente pour les enfants sous forme de suspension buvable dosée à 40 mg/5ml. La posologie est de 8 mg/kg/j en deux prises, mesurée grâce à la pipette dose/poids.

- Antibiotiques actifs sur *Staphylococcus aureus*

En première intention, contre *S. aureus*, est utilisé un traitement de deux semaines par voie orale avec une bétalactamine, comme l'Oxacilline ou Amoxicilline + Acide clavulanique, associée ou non à l'Acide fusidique (36). En cas de *S. aureus* méticillino-résistant, il est recommandé de suivre l'antibiogramme et d'utiliser l'association Pristinamycine et Rifampicine, et en cas de résistance aux autres antibiotiques Linézolide (Zyvoxid®) est utilisé.

En cas d'échec, il est utilisé par voie veineuse, des bêtalactamines, comme Oxacilline (Bristopen®), des aminosides comme Amikacine (Amiklin®) ou Tobramycine (Nebcine®), ou des glycopeptides, comme Teicoplanine (Targocid®) et Vancomycine (36).

- Antibiotiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa*

  - *Le traitement de la primo-infection*

Un traitement antibiotique précoce et agressif, est préconisé dès l'apparition de *P. aeruginosa*, afin de l'éradiquer au moins transitoirement, ce qui n'est plus possible au stade de la colonisation chronique. Pour le traitement de la primo-colonisation, deux associations d'antibiotiques sont recommandées (34) et choisies selon la symptomatologie et l'âge du patient :

- Nébulisation seule pendant 3 à 6 mois de Colistine (Colimycine®) ou d'aminoside comme Tobramycine (Tobi®). Cette nébulisation de Colistine ou de Tobramycine peut être associée à la Ciprofloxacine (Ciflox®) *per os* pendant 21 jours.

  Colimycine® se présente sous la forme d'une poudre pour inhalation à 1 million d'UI. La posologie pour les enfants et les adultes est de 1 à 6 millions d'UI en un à trois prises par jour. Ce médicament peut provoquer une néphrotoxicité, des bronchospasmes et des hémoptysies. Il est à prescription initiale hospitalière de 6 mois.

  Tobi® se présente sous la forme d'une solution pour inhalation pour nébulisation dosée à 300mg/5mL. La posologie est d'une ampoule, deux fois par jour pendant 28 jours, il faut interrompre le traitement pendant les 28 jours suivants. Il n'y a pas d'adaptation posologique en fonction du poids, ainsi tous les patients reçoivent 300 mg, deux fois par jour. Il est à prescription initiale hospitalière de 6 mois.

  Ciflox® est utilisé pour les nourrissons sous forme d'une suspension buvable à 500mg/5mL. La posologie pour les enfants atteints de mucoviscidose est de 20 mg/kg, soit une dose poids, deux fois par jour. Ciflox® existe aussi en comprimés de 250 mg et de 500 mg. Cependant les fluoroquinolones n'ont pas d'AMM chez les enfants de moins de 15 ans.

- Par voie veineuse, association d'une bétalactamine et d'un aminoside pendant 14 à 21 jours, suivi ou non d'un aérosol de Colistine (Colimycine®) pendant 3 à 6 mois. L'association la plus utilisée est Ceftazidime (Fortum®) et Tobramycine (Nebcine®).

  Fortum® est une solution injectable, disponible dans les dosages : 250mg, 500mg, 1g et 2g. La posologie pour les enfants est de 200 à 300 mg/kg et pour les adultes de 9g. C'est un médicament soumis à une prescription hospitalière.

  Nebcine® est solution injectable, disponible dans les dosages : 25mg, 75mg et 100mg. La posologie pour les enfants et les adultes est de 10 mg/kg. Ce médicament peut provoquer une néphrotoxicité et une ototoxicité.

- *Le traitement de l'infection chronique*

En cas d'exacerbation, il est recommandé une bithérapie par voie parentérale, pendant au minimum 14 jours, associant une bétalactamine, comme Ceftazidime (Fortum®),

Pipéracilline + Tazobactam (Tazocilline®) ou Imipénem (Tiénam®), et un aminoside comme Tobramycine (Nebcine®).

Tazocilline® est administré à la posologie de 300 mg/kg pour les enfants et de 15 g/j pour les adultes. Tiénam® est administré à la posologie de 60 mg/kg pour les enfants et de 4 g/j pour les adultes.

En présence de souches multirésistantes de *P. aeruginosa*, ou s'il y a présence d'autres bactéries, il est recommandé une trithérapie, en rajoutant aux associations citées ci-dessus, de la Ciprofloxacine (Ciflox®) (34), per os ou par voie parentérale à la posologie de 10 à 30 mg/kg pour les enfants et 400 à 600 mg/j pour les adultes.

En traitement d'entretien de l'infection chronique à *P. aeruginosa*, il est préconisé des antibiotiques inhalés, Tobramycine (Tobi®) en nébulisation un mois sur deux, ou une bithérapie par voie parentérale trimestrielle systématique de 14 jours par trimestre, intercalée avec un antibiotique inhalé. Les cures peuvent être très rapprochées chez l'adulte, voire en continu en fonction de la symptomatologie (34).

- Antibiotiques actifs sur *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques. Pour lutter contre sa colonisation, il est utilisé selon les résultats de l'antibiogramme, Ticarcilline + Acide clavulanique (Claventin®), Tobramycine (Nebcine®), Pipéracilline + Tazobactam (Tazocilline®) ou des fluoroquinolones (36).

Claventin® se présente sous forme de flacons de poudre pour solution injectable, dosés à 1500mg, 3000mg et 5000mg. La posologie est de 225 mg/kg pour les enfants et de 15 g/j pour les adultes. C'est un médicament soumis à prescription hospitalière.

- Antibiotiques actifs sur *Burkholderia cepacia*

L'identification précise des souches, puis l'antibiogramme sont essentiels, car *B. cepacia* se caractérise par une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques. Parmi les antibiotiques les plus régulièrement actifs il est cité : les bêtalactamines, Pipéracilline + Tazobactam

(Tazocilline®), Ceftazidime (Fortum®), Méropénem (Méronem®) et Ciprofloxacine (Ciflox®) (36).

- Antibiotiques actifs sur *Achromobacter xylosoxidans*

A. xylosoxidans est une bactérie naturellement résistante à de nombreux antibiotiques. Le traitement est choisi selon les résultats de l'antibiogramme, sachant que les antibiotiques les plus souvent actifs sont Minocycline, Imipénem (Tiénam®), Méropénem (Méronem®) et Pipéracilline + Tazobactam (Tazocilline®) (36).

5.1.4. Les traitements associés non systématiques

- La corticothérapie

La corticothérapie *per os* est indiquée comme traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, et en cas de non amélioration clinique ou fonctionnelle après une cure d'antibiotiques de 14 jours pour exacerbation. Elle ne doit être utilisée que durant de courtes cures pour éviter ses nombreux effets indésirables sur l'équilibre glycémique et la croissance (34).

La corticothérapie inhalée n'est pas actuellement recommandée pour traiter la mucoviscidose, mais elle peut être utilisée dans le cadre du traitement de l'asthme associé.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Actuellement les AINS ne sont pas préconisés dans le traitement de la mucoviscidose, en effet leur rapport bénéfice/risque est encore mal évalué (37). Ainsi pour cette raison, ils sont peu utilisés, sauf l'ibuprofene.

- L'Azithromycine

L'Azithromycine ou Zithromax® est un macrolide, ayant une activité anti-inflammatoire. De plus, il limite l'adhérence bronchique du *P. aeruginosa* et augmente l'efficacité de la Colistine. De nombreuses études montrent que son administration au long cours diminue la dégradation respiratoire et le nombre d'exacerbations.

Ce médicament se présente sous la forme de comprimé pelliculé de 250 mg ou d'une suspension buvable à 40 mg/ml. Il est administré à la posologie de 20 mg/kg/j, soit une dose poids ou un comprimé pour les patients de moins de 40 kg, et 2 comprimés si le poids est supérieur à 40 kg, à un rythme de 3 fois par semaine (37). L'Azithromycine est très utilisée chez les patients atteints de mucoviscidose, ainsi en moyenne elle est administrée à 37,6% des patients et jusqu'à 47 à 58% chez les patients âgés de 15 à 39 ans (18).

- L'oxygénothérapie

A long terme, la dégradation pulmonaire progressive peut conduire à une insuffisance respiratoire, se manifestant par une hypoxie et nécessitant une oxygénothérapie à domicile.

- Récapitulatif des thérapeutiques à visée respiratoire

La figure 4 ci-dessous résume l'utilisation des thérapeutiques à visée respiratoire en fonction de l'âge. Nous remarquons que l'aérosolthérapie, développée dans la figure précédente, est utilisée dans l'ensemble chez 70,6% des patients. Puis nous notons l'importance de la place de l'Azithromycine dans la prise en charge respiratoire. Les autres thérapeutiques sont minoritaires.

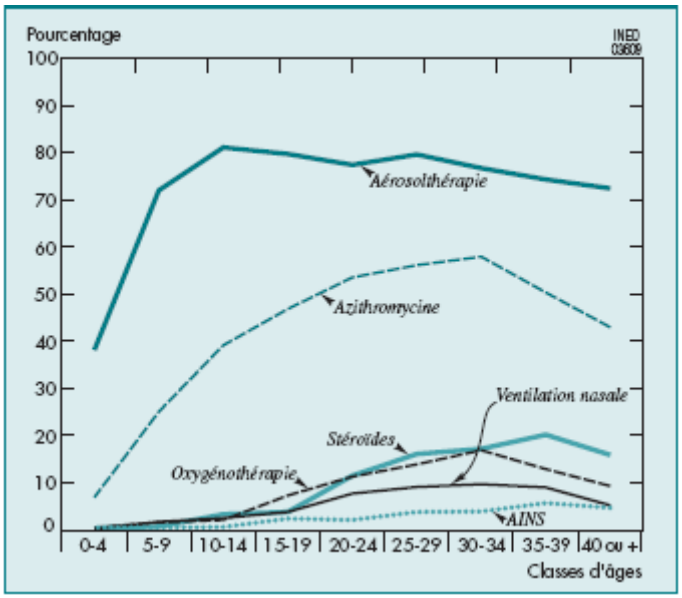


Figure 4 : Utilisation des thérapeutiques à visée respiratoire, exprimée en pourcentage en fonction de l'âge, en 2006 (18).

- La transplantation pulmonaire

La transplantation, bipulmonaire dans la majorité des cas, est envisagée, sous réserve de l'absence de contre-indication absolue, lorsque l'espérance de vie est menacée dans les deux ans et à partir des éléments suivants : un volume expiré maximal seconde (VEMS) inférieur à 30% de la valeur théorique, une hypoxie avec hypercapnie, des contraintes thérapeutiques majeures comme antibiodépendance et antibiorésistance croissante, un profil évolutif défavorable (38). Les données de survie après transplantation se sont améliorées depuis les années quatre-vingt-dix, ainsi en 2006, pour la mucoviscidose, la survie était en moyenne de 73% à un an et la médiane de survie était de 64 mois (39). De plus, en 2006, 252 patients atteints de mucoviscidose, soit 5% de la population, étaient porteur d'un transplant pulmonaire (18).

5.2.Prise en charge nutritionnelle et digestive

5.2.1. La nutrition

- Mode d'alimentation des nourrissons dépistés à la naissance

En théorie, les apports alimentaires doivent être supérieurs à ceux recommandés pour l'âge, mais en pratique les nourrissons adaptent le plus souvent leur consommation alimentaire à leurs besoins. Ainsi, il est recommandé de ne pas freiner la demande de l'enfant et de surveiller régulièrement sa croissance (25).

Comme pour tous les nourrissons, l'allaitement maternel ou les formules lactées classiques sont recommandés, ces deux modes d'alimentation devront être supplémentés en chlorure de sodium pour atteindre les apports journaliers recommandés, par le biais de gélules de chlorure de sodium ou de solutés de réhydratation prêts à l'emploi, comme Adiaril®.

En cas de stagnation pondérale, plutôt que d'augmenter le volume de lait, il est préférable de l'enrichir grâce à de la dextrine-maltose, de la farine après l'âge de 2 mois, voire des huiles de maïs ou de tournesol après la diversification alimentaire (40).

En cas d'iléus méconial avec résection intestinale, un lait à base d'hydrolysats de protéines est privilégié.

La diversification alimentaire a lieu vers les 5 et 6ème mois, comme pour les nourrissons non malades.

- Alimentation quotidienne

La maldigestion, la malabsorption et les dépenses énergétiques élevées associées à la mucoviscidose imposent des apports quotidiens plus importants que ceux de la population générale, pour éviter la dénutrition. Ainsi l'alimentation quotidienne du patient atteint de mucoviscidose, doit être riche, équilibrée, adaptée à la croissance chez l'enfant et au maintien d'un poids normal chez l'adulte. Il est recommandé de manger 110 à 120% des apports journaliers recommandés pour la majorité des patients, et jusqu'à 150% pour certains (32).

L'alimentation est adaptée en fonction de chaque patient selon son degré d'insuffisance pancréatique et de son âge. Par contre la nécessité de prendre des compléments alimentaires est commune à tous les patients.

L'apport en eau et en chlorure de sodium doit être augmenté pour éviter la déshydratation, en particulier l'été ou en cas d'effort physique. Pour cela, le patient doit prendre des gélules de chlorure de sodium.

Les compléments d'apports en vitamines liposolubles A, D, E et K, sont essentiels dès le diagnostic et en l'absence d'insuffisance pancréatique exocrine. Leur posologie est adaptée en fonction des dosages sanguins. La vitamine K n'est administrée qu'au cours de la première année, puis lors d'antibiothérapie prolongée, de cirrhose ou de carence.

Pour la supplémentation en vitamine E chez les nourrissons, un médicament sous autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU) est utilisé, Vitamine E® qui est une suspension buvable dosée à 100mg/mL. La posologie est de 50 mg/j, soit 0,5 mL, pour les enfants de moins de un an, et elle est de 100 mg/j, soit 1 mL, pour les enfants de plus de un an. Ce médicament est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 mois.

Ensuite lorsque les enfants sont assez âgés pour avaler des comprimés, Vitamine E® en suspension buvable est remplacé par Dermorelle® 200 mg en capsule molle. La posologie est d'une capsule par jour.

En cas de carence, les patients sont supplémentés en oligo-éléments comme le fer, le zinc, le sélénium ou le magnésium.

En cas de dénutrition importante, il est possible d'avoir recours à la nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie. L'alimentation par voie parentérale est rare.

5.2.2. L'insuffisance pancréatique

Chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique, il existe un déficit en enzymes pancréatiques, responsable de la malabsorption des nutriments et de la dénutrition. Pour corriger cela, les patients reçoivent une supplémentation par des extraits pancréatiques gastro-protégés (Créon® 12 000 et 25 000, et Eurobiol®). Chez le nourrisson, est utilisé un

médicament sous ATU nominative, Kréon für kinder®, qui se présente sous forme de micro-granules d'extraits pancréatiques gastro-protégées, administré à l'aide d'une cuillère mesure contenant une dose soit 5 000 UL. Un flacon contient 200 doses.

Les extraits pancréatiques sont constitués d'enzymes, amylases, lipases et protéases, qui digèrent les aliments. Le régime alimentaire doit être hypercalorique et suffisamment riche en graisses. Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à de l'eau ou une boisson acide comme du jus de fruit. Elles doivent être ingérées en cours de repas, avec la possibilité en cas de long repas ou d'appétit variable, de répartir la moitié de la dose au début du repas et l'autre moitié à la fin.

La posologie, exprimée en unités Pharmacopée européenne représentant l'activité lipolytique, est adaptée à la teneur en lipides des repas, au degré d'insuffisance pancréatique et à la tolérance clinique. Voici les doses en unités lipase (UL) recommandées pour une alimentation normale (25) :

- Nourrissons : 2000 à 4000 UL pour 120 ml de lait
- Enfants : 1000 UL/kg par repas et 500 UL/kg par collation, sans dépasser 10 000 UL/kg par jour
- Adultes : la dose maximale est de 250 000 UL par jour

En cas de diarrhée ou d'inconfort digestif malgré l'augmentation des doses d'extraits pancréatiques selon la posologie maximale recommandée, des anti-H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être prescris, ils vont diminuer l'acidité gastrique et ainsi renforcer l'action des extraits pancréatiques.

En cas de constipation, les doses d'extraits pancréatiques peuvent être diminuées, tout en s'assurant que la ration hydrique et sodée est suffisante et que le régime est riche en fibres.

5.2.3. Les atteintes hépatiques

Les atteintes hépatiques sont traitées par l'acide ursodésoxycholique, qui est un acide biliaire hydrophile, augmentant la sécrétion biliaire. C'est un traitement dissolvant de la lithiase biliaire cholestérolique car il diminue la saturation de la bile en cholestérol. Il augmente la sécrétion biliaire et protège l'hépatocyte contre la toxicité des acides biliaires endogènes.

L'acide ursodésoxycholique s'administre sous forme de comprimés et de gélules dans les spécialités Delursan® 250 mg et Ursolvan® 200 mg, et sous forme de suspension buvable dosée à 250mg/5mL avec Ursofalk®, qui est un médicament sous ATU nominative destiné aux nourrissons. La posologie est de 20 mg/kg par jour, en deux prises, matin et soir au moment des repas.

- Récapitulatif des thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle

La figure 5 ci-dessous résume l'utilisation des thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle, en fonction de l'âge. Les extraits pancréatiques sont donnés en moyenne à 79% des patients, et la nette diminution des malades recevant ces extraits après 40 ans résulte d'un biais de sélection dû à la surmortalité des malades les plus sévèrement atteints car les formes modérées sont suffisantes pancréatiques. Dans l'ensemble, 26,2% des patients prennent de l'acide ursodésoxycholique, 26,3% des antiacides et 73% des vitamines liposolubles. Par ailleurs, 30,2% des patients reçoivent une supplémentation orale au long cours et 5,6% une nutrition entérale au long cours.

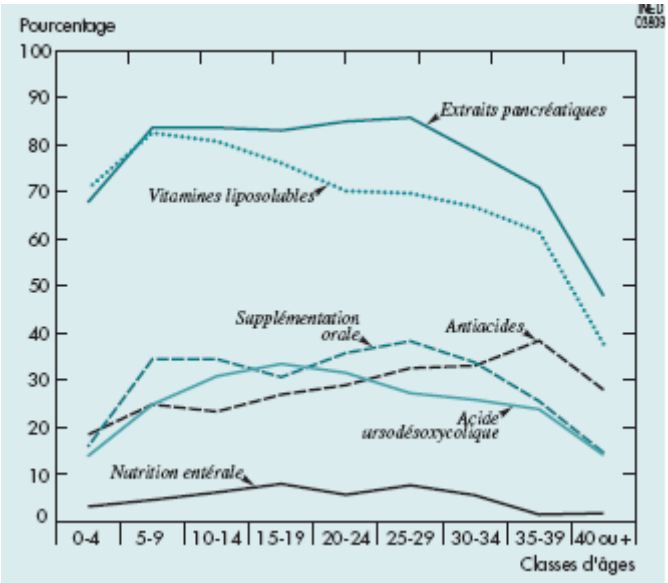


Figure 5 : Utilisation des thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle, exprimée en pourcentage en fonction de l'âge, en 2006 (18).

5.3. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est réalisée au quotidien auprès des parents puis des patients et vise à l'autonomisation du patient. Elle est effectuée par chacun des membres de l'équipe du CRCM et par des professionnels libéraux. Elle prend en compte la connaissance de la maladie, mais aussi l'apprentissage des règles d'hygiène et de la prise de médicaments, ainsi que l'éducation à visée respiratoire et diététique.

5.3.1. Les règles d'hygiène et de prévention au domicile

Les règles d'hygiène et de prévention au domicile ont pour objectifs de limiter les infections bactériennes ou virales et de maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire.

Voici des exemples de règles d'hygiène à respecter (41):

- Se désinfecter les mains avant de se mettre à table, après être allé aux toilettes, après s'être mouché, après avoir manipulé des objets souillés …
- Avoir un niveau d'hygiène satisfaisant au niveau de son corps (douche ou bain journalier), de sa tenue vestimentaire, à son domicile et dans ses déplacements
- Nettoyer et désinfecter les surfaces à l'eau de Javel, détartrer chaque semaine la robinetterie
- Ne pas avoir d'eau stagnante dans la maison, ainsi éviter les plantes coupées et proscrire les animaux aquatiques comme les poissons ou les tortues
- Privilégier les textiles autorisant la Javel et les jouets en plastiques pouvant être désinfectés
- Changer régulièrement les réservoirs à germes comme les serviettes ou les essuie-mains, les brosses à dents

5.3.2. Mode de vie

Il faut veiller à maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire grâce à (32) :

- Une éviction du tabac
- Une réduction au maximum de la pression allergique, en utilisant une literie synthétique et peluches lavables, et en évitant les animaux domestiques
- Un mode de garde individuel plutôt que collectif, comme les crèches ou les haltes-garderies

Il faut maintenir les performances respiratoires, en encourageant la pratique d'une activité physique ou sportive régulière, et en l'adaptant aux capacités respiratoires.

Il faut favoriser l'intégration professionnelle ou scolaire, grâce à l'élaboration d'un projet d'accueil individualisé pour les enfants et les adolescents, et s'efforcer d'améliorer la qualité de vie.

Il ne faut pas hésiter à s'aider de l'intervention de l'assistante sociale ou du psychologue.

5.3.3. L'éducation à visée respiratoire

L'éducation à visée respiratoire fait surtout intervenir le kinésithérapeute. Elle permet l'apprentissage par le patient des méthodes de drainage bronchique, mais aussi l'éducation de l'aérosolthérapie et du maniement des traitements inhalés. Elle apporte une connaissance de la physiologie et des signes d'alerte respiratoire, et permet le maintien d'une activité physique optimale.

Le kinésithérapeute participe aussi à l'éducation générale du patient, concernant l'hydratation, le sport et le tabagisme.

5.3.4. L'éducation diététique

L'éducation diététique a pour objectifs d'apprendre au patient à (32):

- Adapter les apports aux besoins, en fonction de la tolérance des aliments et de ses goûts, en veillant à une bonne répartition de la prise glucidique et à un apport calcique suffisant
- Adapter les doses d'extraits pancréatiques en fonction de la quantité de graisses du repas
- Augmenter les apports en sel et en eau, en période chaude et lors d'activités sportives
- Etre vigilant vis-à-vis des troubles du comportement alimentaire.

5.3.5. La prise de médicaments et l'observance

L'éducation thérapeutique joue aussi un rôle dans l'apprentissage de la prise de médicaments *per os* et par voie inhalée, ainsi que dans la gestion de l'antibiothérapie veineuse.

L'observance doit être surveillée et améliorée, en particulier au moment de l'adolescence.

5.3.6. La prévention

- Respect du calendrier vaccinal

Le respect du calendrier vaccinal est essentiel. Les vaccinations habituellement recommandées, conformément au calendrier vaccinal en vigueur, sont :

- Pour les enfants : diphtérie, tétanos, polio, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* type b, pneumococcique 7 valences conjuguées ou 23 valences, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole, grippe et hépatite A
- Pour les adultes : diphtérie, tétanos, polio et grippe et hépatite A si nécessaire.

- Carte « de soins et d'information mucoviscidose »

La carte « de soins et d'information mucoviscidose » contient des informations, pour le patient et le professionnel de santé de première ligne ayant pour objectif de mieux coordonner les soins en situation d'urgence ou lors d'une consultation non programmée en dehors du CRCM.

Deuxième partie : Etude de la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy, de juin 2002 au 31 décembre 2009

1. L'organisation du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de Nancy

Le CRCM de Nancy, basé au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy, se divise en un CRCM pédiatrique et un CRCM adulte. Il prend en charge tous les patients atteints de mucoviscidose de la région Lorraine, à l'exception du Nord-Est de la Moselle, dépistée et traitée en Alsace pour des raisons historiques et politiques.

Au CRCM de l'hôpital d'enfants, la prise en charge des patients est assurée par une équipe multidisciplinaire, composée de trois médecins spécialistes de cette maladie, une infirmière de coordination, une assistante sociale, de quatre diététiciens, de trois kinésithérapeutes spécialisés dans la mucoviscidose et une psychologue.

2. But de l'étude

L'objectif de ce travail est d'étudier la prise en charge médicamenteuse et l'évolution de la mucoviscidose chez des enfants dépistés à la naissance par le dépistage néonatal et chez des enfants dépistés avant la naissance grâce au dépistage anténatal, à l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy.

3. Conditions de l'étude

3.1. La population étudiée

L'étude repose sur 54 enfants dépistés lors du dépistage néonatal de la mucoviscidose, nés entre le 1er juin 2002 et le 31 décembre 2009, et sur 2 enfants, nés en 2009, diagnostiqués grâce au dépistage anténatal. Ces enfants sont suivis régulièrement au CRCM de l'hôpital d'enfants de Nancy Brabois.

3.2. Le recueil des données

Il s'agit d'une étude rétrospective, basée sur des données médicales et pharmaceutiques, collectées dans les dossiers médicaux.

Les données initiales :

- Nom
- Prénom
- Date de naissance
- Résultat du dosage de la TIR
- Génotype
- Résultat du test de la sueur
- Présence de manifestations digestives lors de la première consultation
- Présence de manifestations pulmonaires lors de la première consultation
- Prise en charge par des extraits pancréatiques et/ou de la vitamine E lors de la première consultation

A chaque consultation, des données supplémentaires sont recueillies :

- Poids et taille
- Nouveau traitement médicamenteux
- Hospitalisations
- Infections à *Haemophilus influenzae, à Staphylococcus aureus, à Pseudomonas aeruginosa,* à *Aspergillus fumigatus,* à *Stenotrophomonas maltophilia*, à *Burkholderia cepacia et* à *Achromobacter xylosoxidans*
- Nouvelles manifestations cliniques et biologiques comme la cytolyse hépatique.

4. Résultats de l'étude

4.1. Résultats généraux sur la population étudiée

- Sexe

La population de 56 enfants, se partage en 30 garçons et 26 filles.

- Année de naissance

Chaque année en moyenne 7 enfants sont dépistés à la naissance pour la mucoviscidose, cela va de 3 enfants en 2008 à 9 enfants en 2005 et en 2009. Pour l'année 2002, les chiffres sont faussés par rapport aux autres années car le dépistage n'a débuté que le 1er juin, et des enfants nés avant cette date ont pu ne pas être diagnostiqués.

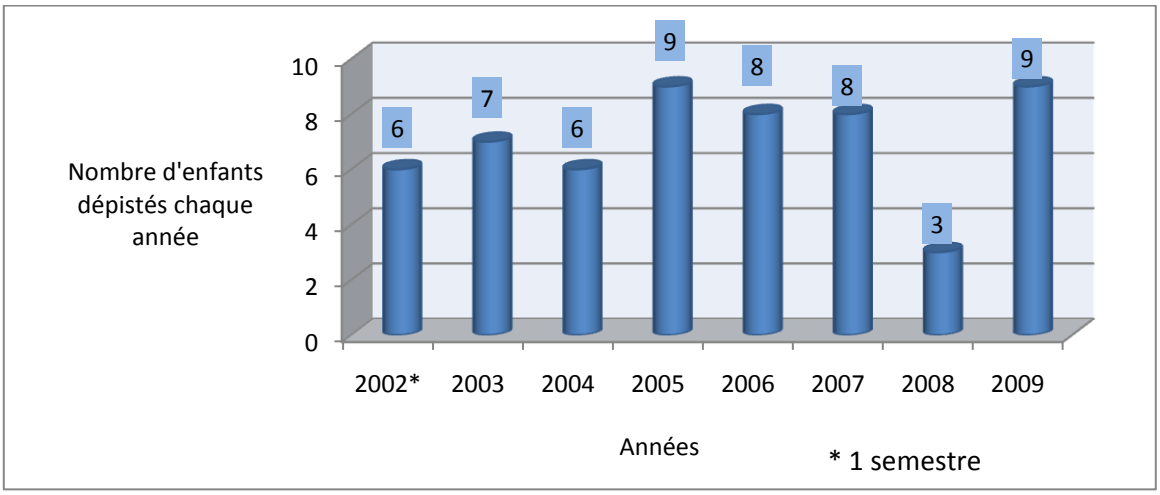


Figure 6: Nombre d'enfants dépistés pour la mucoviscidose, chaque année à la naissance ou grâce au dépistage anténatal, dans la région Lorraine.

4.2. Résultats du dépistage et signes cliniques à la naissance

4.2.1. Résultats du dépistage néonatal

- Résultats de la trypsine immuno-réactive

La figure 7 ci-dessous est obtenue d'après les résultats du dépistage néonatal. Pour réaliser ce graphique, nous avons trié les valeurs du dosage de la TIR par ordre croissant, ainsi la première valeur ne correspond pas à celle du patient n°1, mais à la plus petite valeur. La médiane de ces valeurs est 144 µg/L.

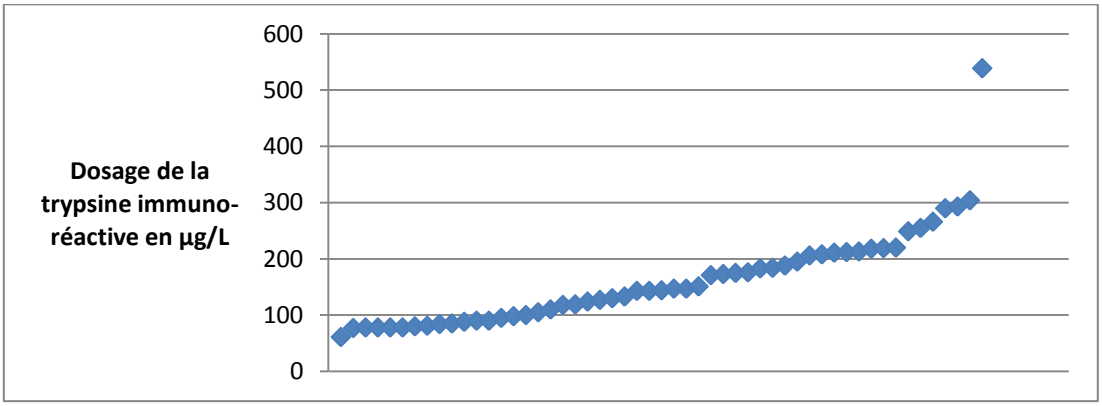


Figure 7: Résultats du dosage de la TIR par patient.

- Résultats de la recherche de mutations

Le tableau ci-dessous regroupe toutes les mutations présentes chez les enfants de cette étude, ainsi que leur fréquence dans la population, ainsi la mutation F508del est présente chez 85,18% des enfants, soit chez 46 enfants sur 54, et leur fréquence allèlique, ainsi cette mutation est présente sur 63,89% des allèles.

Nous remarquons que 23 des enfants sur 54, soit 42.59% sont homozygotes pour la mutation F508del, tous les autres ont des mutations hétérozytes.

Tableau V : Fréquence des mutations de la mucoviscidose, retrouvées dans la population étudiée.

Mutation	Allèle1	Allèle2	Fréquence n=54 patients	Fréquence n=108 allèles
F508del	46	23	85,18%	63,89%
G542X	2	2	7,41%	3,7%
R117H		3	5,56%	2,78%
R347H		3	5,56%	2,78%
N1303K		2	3,71%	1,85%
621+1G>T		2	3,71%	1,85%
R553X		2	3,71%	1,85%
R347P	1	1	3,71%	1,85%
K710X		2	3,71%	1,85%
2789+5G>A		2	3,71%	1,85%
Y1092X	1	1	3,71%	1,85%
T338I	1		1,85%	0,93%
R334W	1		1,85%	0,93%
4382delA	1		1,85%	0,93%
G178R	1		1,85%	0,93%
IVS8-5T		1	1,85%	0,93%
L206W		1	1,85%	0,93%
DC2747		1	1,85%	0,93%
Q1100P		1	1,85%	0,93%
R933G		1	1,85%	0,93%
TG(13)-T5		1	1,85%	0,93%
Q220X		1	1,85%	0,93%
R117C		1	1,85%	0,93%
D110H		1	1,85%	0,93%
2896insA		1	1,85%	0,93%
2134insA		1	1,85%	0,93%

Sur le tableau V ci-dessus, nous notons que la mutation F508del du gène CFTR est largement plus répandue que les autres dans la population lorraine. Elle est suivie par les mutations G542X, R117H et R347H.

De plus, 13 enfants sur 54, soit 24,1%, présentent une forme frontière de mucoviscidose, dont voici leur génotype :

- F508del/IVS8-5T
- F508del/L206W
- F508del/R117C
- 4382delA/D110H
- F508del/TG(13)-T5

- T338I/R553X
- G542X/R117H
- F508del/R117H
- F508del/R117H 7T
- F508del/R347H
- F508del/2789+5G>A
- F508del/R347H
- F508del/R347H

➢ Résultats du test de la sueur

D'après le dépistage néonatal, la moyenne de la concentration de chlore sudoral est de 95,5 mmol/L et la médiane est de 93,8 mmol/L, chez ces enfants atteints de mucoviscidose.

Nous notons que 6 enfants sur 54, soit 11,1% ont une valeur de chlore sudoral inférieure ou égale au seuil de 40 mmol/L. Dans ce cas, le test de la sueur est répété quelques temps après. Souvent un test de la sueur bas signe une forme frontière de mucoviscidose.

Il n'y a pas de relation directe entre les valeurs du test et la sévérité de la maladie, de même qu'il n'y a pas de relation entre le dosage du chlore sudoral et celui de la TIR.

Le graphique ci-dessous, a été obtenu en triant par ordre croissant les valeurs du test de la sueur.

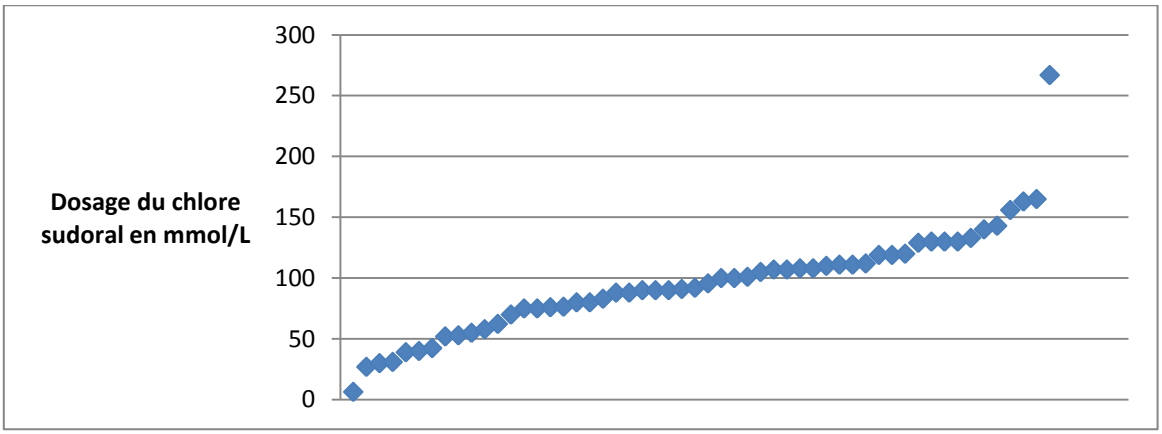


Figure 8 : Résultats du test de la sueur par patient.

4.2.2. Résultats du dépistage anténatal

Dans cette étude, deux enfants ont été diagnostiqués grâce au dépistage anténatal, justifié par des antécédents familiaux de mucoviscidose. Ainsi ils ont été dépistés avant leur naissance.

Sans ce dépistage anténatal, le premier enfant n'aurait pas été dépisté à la naissance car sa valeur de trypsine immuno-réactive était de 30 µg/L, ce qui est inférieur au seuil de décision (60 µg/L). Les analyses génétiques mettent en évidence les mutations F508del et L210P, qui sont en faveur d'une forme modérée de mucoviscidose, avec suffisance pancréatique. Les résultats du test de la sueur sont de 67 et 69 mmol/L de chlore sudoral.

Le second enfant présentait des anomalies intestinales à l'échographie faite à la 23^{ième} semaine d'aménorrhée. Cet enfant aurait été dépisté, même sans diagnostic anténatal puisque sa valeur de trypsine immuno-réactive était de 99,6 µg/L. Il est homozygote pour la mutation F508del et les résultats du test de la sueur sont de 67 et 80,1 mmol/L de chlore sudoral.

4.2.3. Manifestations cliniques et prise en charge lors de la première consultation

La première consultation a généralement lieu entre le 1er et le 2^{ième} mois de vie, elle permet de mettre en place la prise en charge et d'effectuer les premiers bilans de la maladie.

Puis tous les nourrissons atteints de mucoviscidose sont hospitalisés quelques jours lors du diagnostic, pour évaluer au mieux les atteintes digestives et respiratoires, et surtout, afin que les parents puissent profiter d'une éducation thérapeutique.

- Signes digestifs

Les signes digestifs les plus rencontrés sont une augmentation du nombre de selles par jour, une accélération du transit, des selles non moulées, une stéatorrhée, des douleurs

abdominales, un ballonnement abdominal, une lithiase vésiculaire, une cytolyse, une mauvaise croissance staturo-pondérale, un appétit vorace et un iléus méconial.

D'après l'étude, 25 enfants sur 56, soit 44,6% des patients, ont des signes digestifs. Parmi ces enfants ayant des signes 64%, soit 16 enfants sur 25, sont homozygotes pour la mutation F508del, ainsi les signes digestifs sont plus fréquents pour les mutations sévères.

De plus 3 enfants sur 56, soit 5,4% des enfants, présentent un iléus méconial à la naissance ayant nécessité une intervention chirurgicale. Ces enfants sont tous homozygotes pour la mutation F508del.

Par ailleurs, à la naissance 10 enfants sur 56, soit 17,9%, sont suffisants pancréatiques. Ce sont des nourrissons présentant une forme frontière de mucoviscidose aussi appelée maladie du gène CFTR, due à une mutation modéré du gène CFTR. Ces enfants ne sont pas insuffisants pancréatiques à la naissance, et ainsi ne nécessitent pas de traitement par extraits pancréatiques.

De plus, 3 autres enfants, soit 5,4%, ont une légère insuffisance pancréatique à la naissance, qui disparaît vers la deuxième ou troisième année de vie.

Ces enfants ayant une forme frontière de mucoviscidose n'ont pas d'insuffisance pancréatique exocrine, mais parfois présentent une atteinte pulmonaire et/ou hépatique. Certains n'ont aucun traitement, juste une surveillance, d'autres ont un traitement des manifestations respiratoires et/ou hépatiques.

- Signes respiratoires

Les manifestations respiratoires les plus rencontrées sont la toux, l'encombrement bronchique et la gêne respiratoire, certains signes ne sont vus qu'à la radiographie comme l'épaississement bronchique diffus.

D'après l'étude 17 enfants sur 56, soit 30,4% des patients, présentent des manifestations respiratoires à la première consultation. Dans 58,8% des cas, les enfants ayant des signes respiratoires sont homozygotes pour la mutation F508del, et dans 82,4% des cas ils ont aussi des signes digestifs.

➢ Récapitulatif des signes cliniques à la naissance

Bien que 44,6% des enfants de l'étude présentent des signes digestifs et que 30,4% présentent des signes respiratoires, nous pouvons remarquer que 28 enfants sur 56, soit 50% sont indemnes de signes cliniques au premier mois de vie.

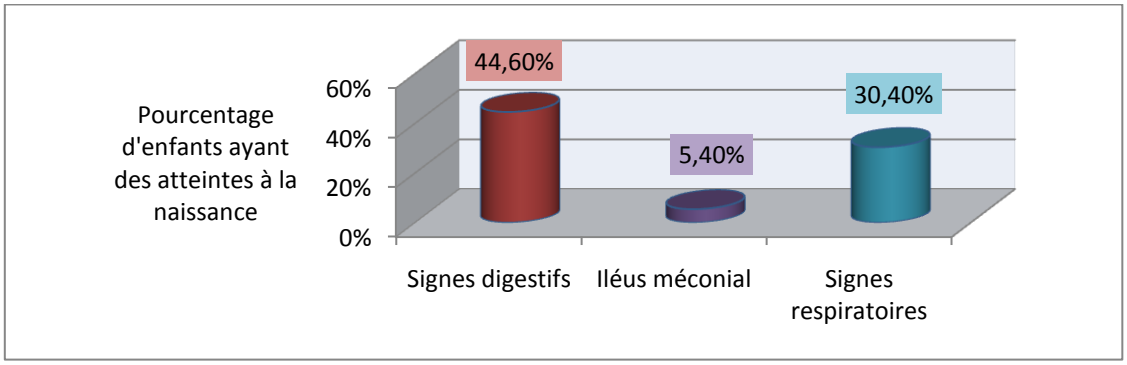


Figure 9 : Pourcentage d'enfants ayant des signes digestifs, des signes respiratoires ou un iléus méconial à la naissance.

4.3. Prise en charge la première année de diagnostic

4.3.1. Prise en charge générale à tous les nourrissons

A la naissance tous les nourrissons ont une supplémentation en vitamine D, en fluor et parfois en vitamine K. Ainsi, ces nourrissons reçoivent :

- De la vitamine K : 2 à 5 mg/semaine
- Du Zymaduo® : 4 gouttes par jour
  Ou de l'Uvestérol® : dose n°2 et du Zymafluor® : 4 gouttes par jour

La vitamine K est utilisée en prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né.

Zymaduo® contient du cholécalciférol ou vitamine D3 et du fluor. Il est utilisé en prophylaxie des carences en vitamine D et donc en prophylaxie du rachitisme.

4.3.2. Prise en charge spécifique pour les nourrissons atteints de mucoviscidose

- Les gélules de chlorure de sodium

Dans cette étude 47 nourrissons sur 56, soit 83,9% reçoivent un traitement substitutif en sel, surtout pendant les périodes de fortes chaleurs pour éviter la déshydratation. Ainsi, ils reçoivent des gélules de chlorure de sodium, en général 125 mg, 4 fois par jour, puis 250 mg, 3 fois par jour.

Pour prévenir la déshydratation en cas de fortes chaleurs, il est recommandé aussi de donner Adiaril®, qui est une solution de réhydratation.

- Les autres médicaments

Kréon für kinder®, Vitamine E®, Ursofalk® et Pulmozyme®, sont des médicaments spécifiques de la mucoviscidose détaillés dans les manifestations respiratoires et dans les manifestations digestives.

4.3.3. Les manifestations respiratoires

- Les infections respiratoires

Avant l'âge de 1 an, les principales atteintes respiratoires sont dues aux nombreuses infections qui peuvent conduire à une hospitalisation.

Les nourrissons atteints de mucoviscidose sont très sujets aux infections respiratoires, pour lesquelles ils sont traités par leur médecin de ville par des antibiotiques comme Amoxicilline + Acide clavulanique ou Cefpodoxime pendant 14 jours. Ainsi, il est difficile de recenser toutes ces infections souvent bénignes. Les bactéries les plus isolées à cet âge sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*.

Par contre des bactéries plus virulentes peuvent être retrouvées. Ainsi, 8 enfants sur 47, soit 17% ont été colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* pendant leur 1ère année.

- Cette primo-infection est traitée par voie orale dans 66% des cas, par Ciflox® pendant trois semaines à la posologie de 20 mg/kg, deux fois par jour, associé à des nébulisations de Colimycine® 500 000 unités 2 fois par jour.
- Parfois, le traitement par voie orale n'est pas assez efficace comparé aux signes cliniques, et dans ce cas (44% des cas) une cure d'antibiotiques par voie intraveineuse est administrée avec Nebcine® et Ceftazidime (Fortum®) pendant 14 jours, lors d'une hospitalisation. La posologie de la Ceftazidime est de 200 à 300 mg/kg/j et la posologie de la Nebcine® est de 10 mg/kg/j.

La 1ère année, 4 enfants sur 47, soit 8,5% des enfants ont été colonisés par *Stenotrophomonas maltophilia.*

- La moitié d'entre eux présentait des signes cliniques et a été traitée par une cure d'antibiotique administrée par voie intraveineuse. Ces enfants ont reçu une cure de Claventin® à la posologie de 225 mg/kg/j, associée à de la Nebcine® à la posologie de 10 mg/kg/j, ou associée à de la Rifadine® à la posologie de 10 mg/kg/j.
- L'autre moitié ne présentant pas de signes cliniques ne reçoit pas de traitement, mais reste sous surveillance.

Ainsi avant leur 1 an, 6 enfants sur 47, soit 12,7% des enfants ont reçu une cure antibiotique par voie intraveineuse, contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia.*

De plus, Synagis® est administré en prophylaxie des infections à Virus Respiratoire Syncytial (VRS), pendant l'automne et l'hiver suivant la naissance, à 32 enfants sur 47, soit 68% des enfants. Les enfants bénéficiant de la prophylaxie par Synagis®, sont ceux touchés par les formes les plus sévères de mucoviscidose.

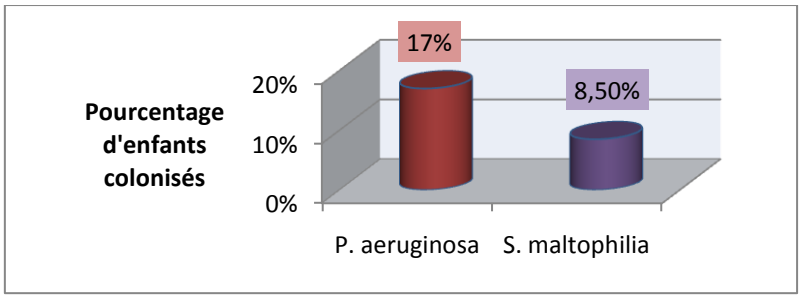


Figure 10 : Pourcentage d'enfants colonisés *par P. aeruginosa* ou par *S. maltophilia*, la première année de diagnostic.

➢ L'encombrement bronchique et Pulmozyme®

Bien que Pulmozyme® n'ait pas d'indication avant l'âge de 5 ans, il est utilisé chez 2 enfants sur 47, soit 4,2% des enfants âgés de moins d'1 an pour diminuer l'encombrement respiratoire. La posologie est ½ ampoule en aérosol, avant une séance de kinésithérapie respiratoire.

➢ L'inflammation des bronches et Zithromax®

Zithromax® est un macrolide donné dans un but anti-inflammatoire, à la posologie d'une dose-poids soit 20 mg/kg, 3 fois par semaine. Il limite aussi l'adhérence de *P. aeruginosa* aux bronches. La 1ère année il est donné à 5 enfants sur 47, soit 10,6% des enfants.

➢ L'hyperréactivité bronchique et Sérétide®

L'hyperréactivité bronchique est fréquente dans la mucoviscidose, ainsi elle est présente chez 20 enfants sur 47, soit chez 42% des enfants. Ils sont traités par Sérétide® 125 µg, une à deux bouffées matin et soir. Ce médicament contient un corticoïde la Fluticasone, qui réduit l'inflammation bronchique et un β2 mimétique le Salmétérol qui dilate les bronches.

➢ Récapitulatif des médicaments utilisés dans les manifestations respiratoires

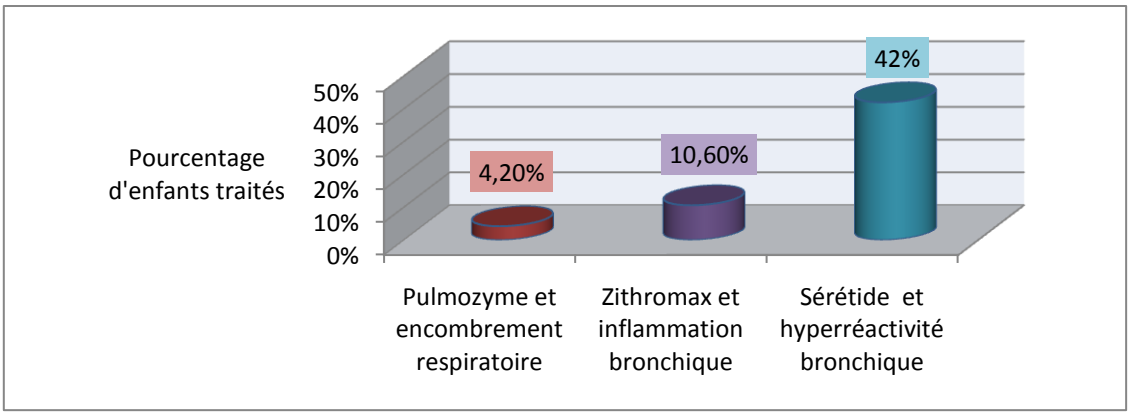


Figure 11 : Médicaments et manifestations respiratoires : Pourcentage d'enfants traités par Pulmozyme®, Zithromax® et/ou Sérétide®, la première année.

4.3.4. Les manifestations digestives

Les manifestations digestives sont très présentes la première année et elles conditionnent la prise de poids et la croissance.

- La suffisance pancréatique et l'insuffisance pancréatique

  - *Kréon für kinder®*

A la 1ère consultation 46 enfants sur 56, soit 82,1%, sont sous Kréon für kinder®. Mais un enfant arrête Kréon für kinder® pendant sa 1ère année, ainsi à 1 an, 40 enfants sur 47, soit 85% des enfants atteints de mucoviscidose ont un traitement substitutif par Kréon für kinder®. Donc 85% des enfants ont une insuffisance pancréatique exocrine et 15% des enfants sont suffisants pancréatiques.

Les enfants reçoivent Kréon für kinder® grâce à une cuillère mesure représentant une dose de 5 000 UL. Les nourrissons de quelques mois faisant environ 6 repas par jour reçoivent 1/2 à 1 cuillère mesure, soit 2500 à 5000 UL avant chaque repas/ biberon. Les enfants de presque un an, reçoivent 2 à 3 cuillères mesure par repas, soit 10000 à 15000 UL, sachant qu'ils font en général 4 repas par jour.

  - *La vitamine E*

A la 1ère consultation, 44 enfants sur 56, soit 78,6% reçoivent un traitement substitutif par Vitamine E® en solution buvable. Puis deux des enfants arrêtent ce traitement pendant leur 1ère année. Ainsi, 38 enfants sur 47, soit 81% des enfants atteints de mucoviscidose, sont traités par Vitamine E® à 1 an.

Ce traitement est contre-indiqué avant le 2ème mois de vie.

La posologie de Vitamine E® est de 50 mg par jour soit 0,5 ml.

- L'atteinte hépatique et Ursofalk®

Pendant la 1ère année peu d'enfants présentent une symptomatologie hépatique et 14 enfants sur 47, soit 30% sont traités par Ursofalk®. La posologie est de 20 mg/kg en deux prises par jour, ainsi les enfants reçoivent de 2 à 4 ml par jour d'Ursofalk®, dosé à 250mg/5mL.

- Reflux Gastro-Oesophagien (RGO) et vomissements

Comme beaucoup de nouveaux-nés, les nourrissons atteints de mucoviscidose peuvent présenter des RGO et des vomissements, pour lutter contre cela il leur est prescrit du lait anti-régurgitation. Et si cela ne fonctionne pas, dans ce cas, il est ajouté :

- Dompéridone (Motilium®) : 1dose poids, 3 fois par jour
- Gaviscon® : 0,5 ml après les repas

- Retard staturo-pondéral

Durant la 1ère année, 12 enfants atteints de mucoviscidose sur 47, soit 25,5%, présentent un retard staturo-pondéral, dû à un équilibrage difficile de posologie de Kréon für kinder® aboutissant à une mauvaise absorption digestive, et aussi dû à des périodes d'anorexie causées par des infections respiratoires et digestives.

Parfois quand la stagnation pondérale est dûe à une mauvaise correction de l'insuffisance pancréatique, au lieu d'augmenter la posologie des extraits pancréatiques, un inhibiteur de la pompe à protons comme Oméprazole (Mopral®) à la posologie de 10 mg le soir, est ajouté pour diminuer l'acidité digestive et ainsi améliorer l'efficacité des extraits pancréatiques.

Souvent ce retard staturo-pondéral est pris en charge par un enrichissement de l'alimentation par de la Dextrine maltose.

Parfois les difficultés alimentaires sont très importantes et une Gastrostomie Endoscopique Percutanée (GEP) doit être posée à 3 enfants sur 47, soit 6,4%, avant leur 1 an. La pose de la GEP nécessite une hospitalisation. Sur ces 3 enfants, 2 avaient un iléus méconial et 1 une prématurité.

➢ Récapitulatif des médicaments utilisés dans les manifestations digestives

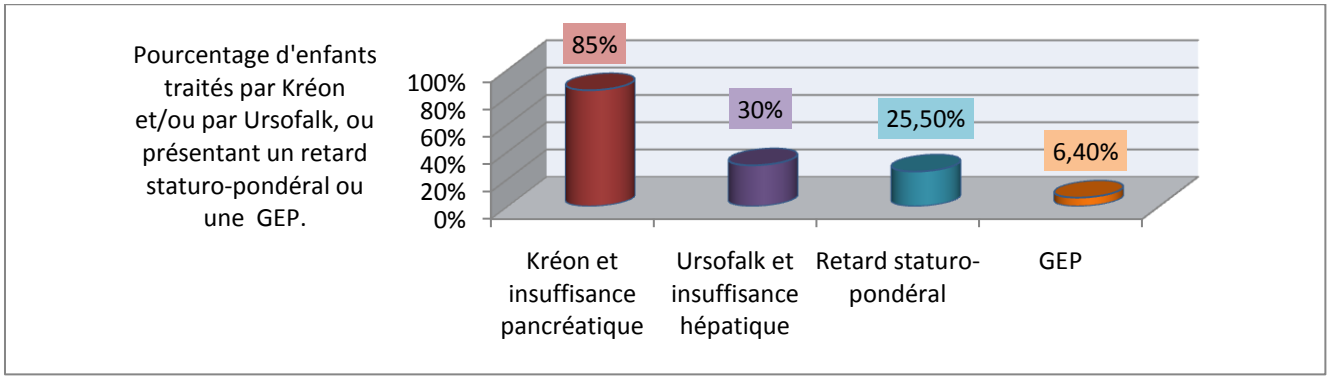


Figure 12 : Médicaments et manifestations digestives : Pourcentage d'enfants traités par Kréon für kinder® et/ou par Ursofalk®, ou présentant un retard staturo-pondéral ou une GEP, la première année.

4.4. Evolution de la prise en charge en fonction des manifestations cliniques

4.4.1. Les manifestations respiratoires

➢ Les infections

- *Pseudomonas aeruginosa*

La deuxième année de diagnostic 11 enfants sur 44, soit 25%, ont une colonisation intermittente par *P. aeruginosa*. Cette colonisation est traitée par :

- Voie orale, dans 76,9% des cas avec Ciflox® à la posologie de 20 mg/kg soit une dose-poids, 2 fois par jour pendant 3 semaines, associée à Colimycine® 1 million d'unité, 2 fois par jour en nébulisation.
- Voie intraveineuse, dans 23,1% des cas, essentiellement quand le traitement *per os*, associé à une nébulisation, n'a pas été efficace, avec Nebcine® (10 mg/kg/j) et Ceftazidime (Fortum®) (200 à 300 mg/kg/j), lors d'une cure d'antibiotique par voie intraveineuse de 15 jours.

Entre 2 et 3 ans, 7 enfants sur 35, soit 20%, sont colonisés de façon intermittente par cette bactérie. Ces enfants reçoivent :

- Un traitement *per os* par Ciflox® et Colimycine® en nébulisation, dans 62,5% des cas, soit 5 enfants.
- Un traitement par antibiothérapie administrée par voie veineuse, par Nebcine® et Ceftazidime (Fortum®), dans 37,5% des cas, soit 3 enfants.

La quatrième année de diagnostic, 5 enfants sur 27, soit 18,5%, sont colonisés par *P. aeruginosa*. Ces colonisations sont traitées par :

- Colimycine® en nébulisation et Ciflox® per os, chez 4 enfants sur 5, soit 80%.
- Nebcine® et Ceftazidime (Fortum®) par voie intraveineuse, chez un enfant sur5, soit 20%.

Entre 4 et 5 ans, un seul enfant sur 19, soit 5,3%, est colonisé par *P. aeruginosa*, mais ceci à trois reprises, chacune se traduisant par une hospitalisation pour une cure d'antibiotiques par voie intraveineuse de Nebcine® et de Ceftazidime (Fortum®).

La sixième et la septième année de diagnostic, il n'y a pas de colonisation à *P. aeruginosa*.

Récapitulatif de l'infection à P. aeruginosa

D'après cette étude, la primo-colonisation par *P. aeruginosa* est essentiellement présente les deux premières années, avec 8 enfants sur 47 présentant une primo-colonisation la première année, et 6 sur 44 la deuxième année. Puis, la primo-colonisation par *P. aeruginosa* décroît, ainsi si l'enfant n'a pas été colonisé les premières années de vie, il a peu de risques de l'être avant sa septième année.

Les autres infections par *P. aeruginosa* suivant la primo-infection, ont lieu surtout la deuxième année, puis leur nombre décroit jusqu'à être nul la sixième et septième année. Au total, les colonisations par *P. aeruginosa* ont lieu surtout les premières années de vie, avec un pic la deuxième année avec 13 enfants.

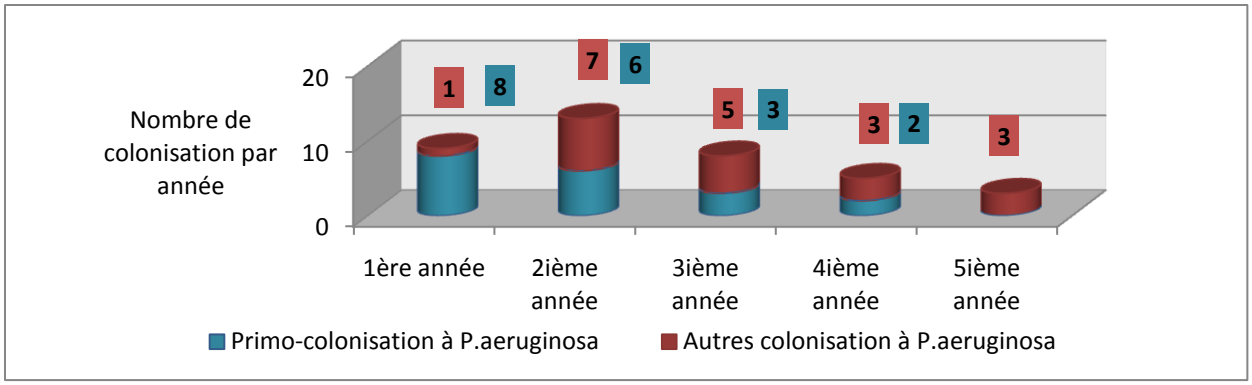


Figure 13 : Nombre par année de primo-colonisation par *P. aeruginosa*, puis nombre d'autres colonisations par *P. aeruginosa* suivant la primo-infection.

Le traitement de la colonisation par *P. aeruginosa* se fait par un traitement antibiotique *per os*, associé à une nébulisation, ou par voie intraveineuse. Dans cette étude, le traitement *per os* est le plus utilisé, sauf la cinquième année où une cure par voie intraveineuse a été préférée pour traiter les trois colonisations chez un même enfant. Le traitement par voie intraveineuse est minoritaire, car il nécessite une hospitalisation et qu'il est plus contraignant pour l'enfant.

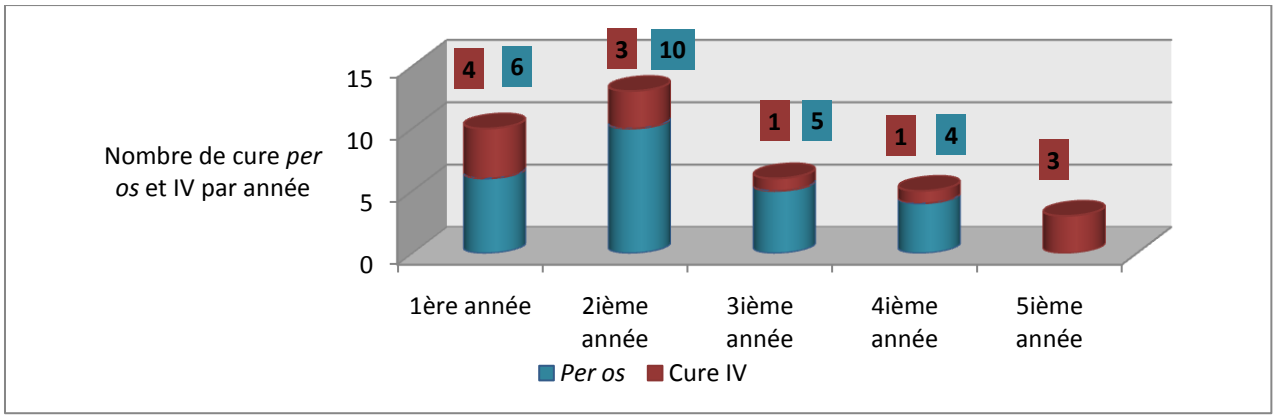


Figure 14 : Nombre de traitement antibiotique contre *P. aeruginosa*, par voie orale ou par voie intraveineuse, par année.

- *Stenotrophomonas maltophilia*

La deuxième année de diagnostic un seul enfant sur 44, soit 2,3%, est colonisé par *S. maltophilia*. Il est traité à l'hôpital par Claventin® (225 mg/kg/j) et Nebcine® (10 mg/kg/j) par voie intraveineuse.

Entre 6 et 7 ans, un enfant sur 6, soit 16,7% de l'effectif, est hospitalisé pour une colonisation par *S. maltophilia*, traitée par Claventin® à la posologie de 225 mg/kg/j soit 1g, 3 fois par jour et par Nebcine® à la posologie de 10 mg/kg/j soit 150 mg par j, le tout pendant 14 jours.

Récapitulatif de l'infection à S. maltophilia

Les colonisations par *S. maltophilia* sont très présentes la première année de diagnostic avec 4 colonisations, mais seulement la moitié d'entre elles se sont manifestées par des signes cliniques et ont nécessité un traitement par cure d'antibiotiques par voie intraveineuse. Sinon, les colonisations à *S. maltophilia* sont assez rares avec un cas la deuxième année et un cas la septième année de diagnostic.

- *Staphylococcus aureus*

La troisième année de diagnostic, un enfant sur 35, soit 2,9%, est colonisé par *Staphylococcus aureus* méticillinorésistant. Voici son traitement :

- En première intention, selon l'antibiogramme, il reçoit Rifadine® en suspension buvable, contenant 2% de Rifampicine, à la posologie d'une cuillère mesure, soit 100 mg, 2 fois par jour, et Fucidine® en suspension buvable 250mg/5 mL à la dose d'une cuillère mesure soit 250 mg, 2 fois par jour. Le tout pendant 15 jours.
- Puis devant la persistance des symptômes, l'enfant reçoit une cure d'antibiotique par voie intraveineuse de Targocid® à la posologie de 10 mg/kg, pendant 14 jours.
- Enfin, la cure intraveineuse de Targocid® s'avère inefficace et il est prescrit une reprise de Rifadine® et Fucidine®, aux mêmes posologies que précédemment.

La quatrième année de diagnostic, nous constatons que 2 enfants sur 27, soit 7,4%, sont colonisés par *S. aureus*.

- Un enfant infecté par *S. aureus* méticillinorésistant est traité par Targocid® (10 mg/kg/j et adaptation en fonction des dosages sanguins) et Rifadine® (10 mg/kg/j), administrés par voie parentérale.
- L'autre enfant infecté par *S. aureus* méticillinosensible et par *Haemophilus influenzae* est traité par Fortum® à la posologie de 200 à 300 mg/kg/j, soit 1g 3 fois par jour, par Nebcine® à la posologie de 10 mg/kg/j, soit 130 mg une fois par jour, et par

Targocid® à la posologie de 10 mg/kg/j, soit 120 mg, 2 fois par jour le premier jour, puis 120 mg par jour, de façon probabiliste avant de recevoir le résultat bactériologique des sécrétions respiratoires.

Récapitulatif de l'infection à S. aureus

Les colonisations par *S. aureus* sont très fréquentes chez l'enfant, mais sont rarement symptomatiques. Cependant dans cette étude, trois infections sévères à *S. aureus*, surviennent les troisième et quatrième années de diagnostic, et nécessitent une hospitalisation et une cure d'antibiotiques par voie intraveineuse.

- *Haemophilus influenzae*

La quatrième année de diagnostic, 2 enfants sur 27, soit 7,4%, font une infection sévère à *H. influenzae*.

- Le premier enfant est hospitalisé pour un traitement probabiliste par Rocéphine®.
- Le second enfant est coinfecté par *S. aureus* méticillinosensible, et reçoit un traitement par Ceftazidime (Fortum®), Nebcine® et Targocid®, détaillé plus haut, toujours mis de façon probabiliste en cas d'exacerbation pulmonaire.

Récapitulatif de l'infection H. influenzae

Bien que les colonisations par *H. influenzae* soit très fréquentes dans l'enfance et généralement bénignes, dans cette étude, deux colonisations par *H. influenzae*, la quatrième année de diagnostic, ont conduit à des hospitalisations pour cure d'antibiotiques par voie intraveineuse.

- *Burkholderia cepacia*

La cinquième année de diagnostic, un enfant sur 19, soit 5,3%, est hospitalisé pour une colonisation par *Burkholderia cepacia*, traitée par Nebcine® (10 mg/kg/j) et Fortum® (200 à 300 mg/kg/j) administré par voie intraveineuse, toujours de façon probabiliste sans rajustement ultérieur.

Récapitulatif de l'infection à B. cepacia

La colonisation par *B. cepacia* est très rare chez l'enfant, avec dans l'étude une seule infection la cinquième année ayant nécessité une cure d'antibiotiques par voie intraveineuse.

- *Achromobacter xylosoxidans*

La troisième année de diagnostic, un enfant sur 35, soit 2,9%, est colonisé par *A. xylosoxidans*. Il est traité par Ciflox® *per os*, à la posologie de 20 mg/kg, soit une dose-poids, 2 fois par jour.

Récapitulatif de l'infection à A. xylosoxidans

La colonisation par A. xylosoxidans est très rare chez l'enfant, dans cette étude, elle n'est présente que chez un seul enfant la troisième année.

- *Récapitulatif des infections bactériennes autres que P. aeruginosa*

Le graphique ci-dessous résume les principales infections respiratoires bactériennes, autres que *P. aeruginosa*, survenues chez les enfants de cette étude.

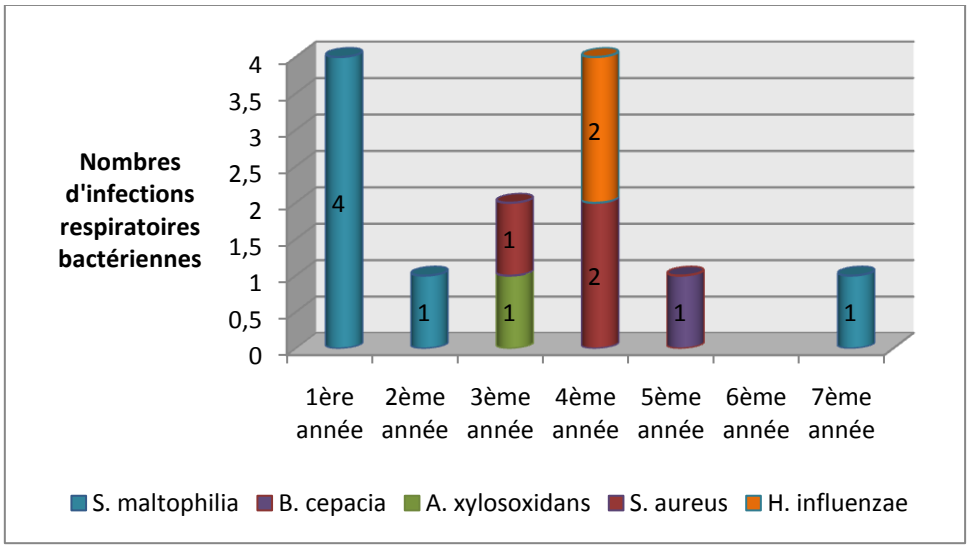


Figure 15 : Nombres d'infections respiratoires bactériennes, autres que *P. aeruginosa*, en fonction des années.

- *Aspergillus fumigatus*

Dans cette étude, le premier cas de colonisation par *A. fumigatus*, a lieu la troisième année de diagnostic. A cet âge, ils sont 35 enfants, et il représente 2,9% de la population. Il est hospitalisé et traité par Itraconazole (Sporanox®), à la posologie d'1mL/kg, soit 7ml, 2 fois par jour pendant 6 mois et par Prednisolone (Solupred®) 20 mg le matin, pendant 10 jours, puis posologie décroissante.

La quatrième année, un enfant sur 27, soit 3,7%, est infecté par ce champignon. Il reçoit Sporanox® à la posologie d'1mL/kg, soit 13 mL par jour pendant 6 mois.

Entre 4 et 5 ans, un enfant sur 19, soit 5,3%, celui ayant déjà été contaminé par *A. fumigatus* la troisième année, est de nouveau infecté par ce champignon. Il reçoit le même traitement, à savoir Sporanox® et Solupred®.

La septième année, un enfant sur 6, soit 16,7%, souffre d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Il est traité par Sporanox® (8 ml, 2 fois par jour) et Solupred® (20 mg pendant 15 jours, puis 10 mg pendant 15 jours, puis 5mg pendant 21 jours).

Récapitulatif de l'infection à A. fumigatus

D'après l'étude, les colonisations par *A. fumigatus* sont rares chez les jeunes enfants, avec 4 cas recensés chez l'ensemble des enfants. Ces colonisations n'apparaissent pas les deux premières années de vie, mais se répartissent avec une la troisième année, une la quatrième année, une la cinquième année et une la septième année. Le traitement de ces infections est long et se poursuit pendant des mois.

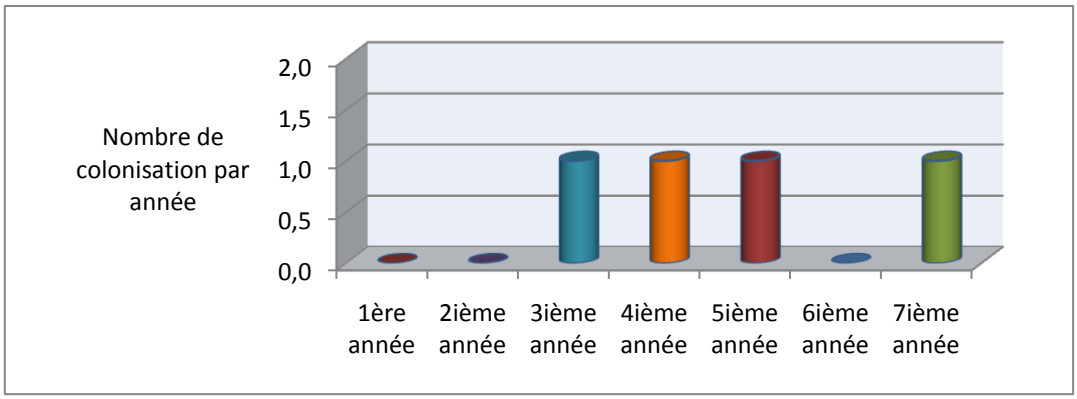


Figure 16 : Nombre de colonisation par *A. fumigatus*, par année.

- Pulmozyme® et encombrement bronchique

La deuxième année de diagnostic, Pulmozyme® est utilisé chez 2 enfants sur 44, soit 4,5%, pour diminuer l'encombrement respiratoire. La posologie est ½ ampoule en aérosol, avant une séance de kinésithérapie respiratoire.

Puis ce médicament est utilisé chez 3 enfants sur 35, soit 8,6%, entre 2 et 3 ans. La posologie augmente à 1 ampoule en aérosol, toujours avant une séance de kinésithérapie respiratoire.

Ensuite, entre 3 et 4 ans, 4 enfants sur 27, soit 14,8%, sont traités par Pulmozyme®, toujours avec une ampoule par jour en aérosol.

La quatrième année de diagnostic, 7 enfants sur 19, soit 36,8% ont un traitement par Pulmozyme® pour diminuer la viscosité des sécrétions bronchiques.

Pulmozyme® a une indication à partir de 5 ans chez l'enfant, ainsi à cet âge de plus en plus d'enfants commencent à prendre ce médicament. Ici, 9 enfants, âgés de 5 à 6 ans, sur 12, soit 75% sont traités par Pulmozyme®, 1 ampoule par jour en aérosol.

Entre 6 et 7 ans, 5 enfants sur 6, soit 83,3% bénéficient de Pulmozyme® pour diminuer la viscosité des sécrétions bronchiques.

Récapitulatif de l'utilisation de Pulmozyme®

Pulmozyme® n'ayant une AMM qu'à partir de 5 ans, nous notons qu'il est très peu utilisé avant cet âge. Ainsi seulement de 4,2% des enfants la première année à 14,8% des enfants la quatrième année l'utilisent pour traiter l'encombrement pulmonaire. Puis son utilisation augmente avec l'âge, allant de 36,8% des enfants de quatre à cinq ans à 83,3% des enfants de six à sept ans. Ainsi la septième année presque tous les enfants sont traités pour encombrement pulmonaire par Pulmozyme®.

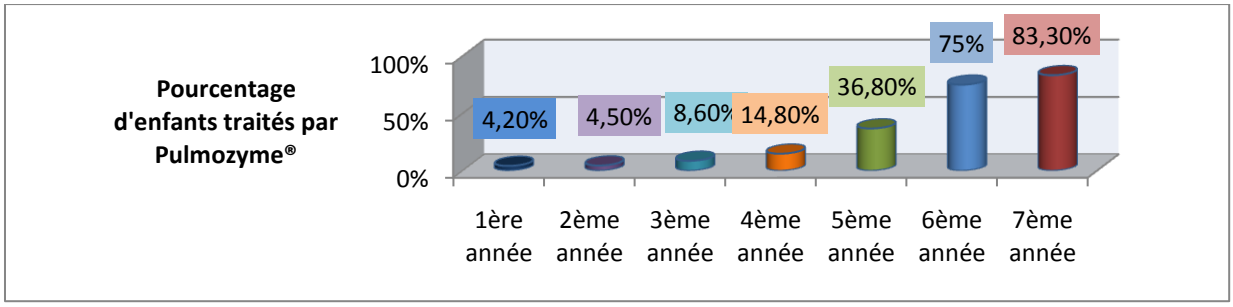


Figure 17 : Pourcentage d'enfants traités par Pulmozyme® en fonction des années.

- Zithromax® et inflammation bronchique

La deuxième année de diagnostic, Zithromax® est utilisé chez 8 enfants sur 44, soit 18,2%, pour réduire l'inflammation des bronches. La forme galénique utilisée est la suspension buvable, dosée à 40 mg/mL. Elle est administrée à la posologie de 20 mg/kg, soit une dose-poids prise 3 fois par semaine pour son action anti-inflammatoire.

Ce médicament est utilisé chez 11 enfants sur 35, soit 31,4%, entre 2 et 3 ans.

Au cours de leur quatrième année, 12 enfants sur 27, soit 44,4% sont traités par Zithromax®.

La cinquième année de diagnostic, 9 enfants sur 19, soit 47,4% bénéficient d'un traitement par Zithromax®. En général à cet âge la forme galénique du médicament est changée pour passer de la suspension buvable (1 dose-poids, 3 fois par semaine) aux comprimés de 250 mg (250 mg, 3 fois par semaine).

Entre 6 et 7 ans, 7 enfants sur 12, soit 58,3% reçoivent du Zithromax®. La posologie est 250 mg, 3 fois par semaine.

La septième année, 3 enfants sur 6, soit 50%, reçoivent ce médicament.

Récapitulatif de l'utilisation de Zithromax®

Zithromax® est utilisé pour son action anti-inflammatoire et pour ses propriétés anti-pyocyaniques. Il est peu utilisé la première année chez 10,6% des enfants. Puis son utilisation augmente avec 18,6% des enfants traités la deuxième année et 31,40% la troisième année. Enfin entre la quatrième et la septième année, le pourcentage d'enfants traités pour diminuer l'inflammation pulmonaire, se stabilise entre 45 et 50%.

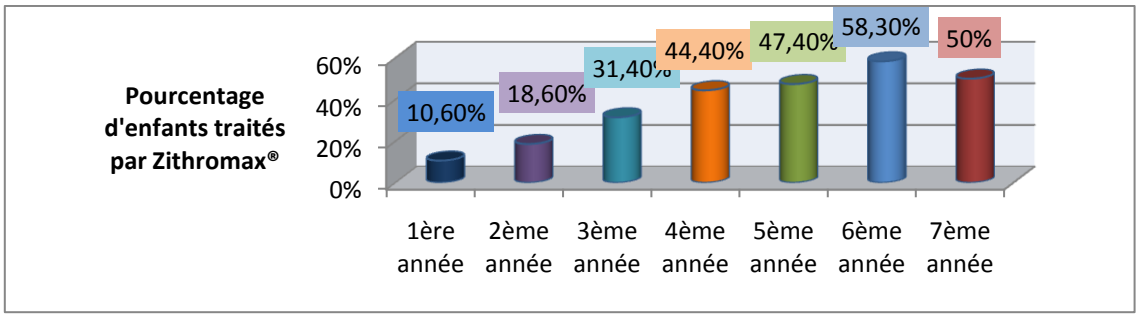


Figure 18 : Pourcentage d'enfants traités par Zithromax® en fonction des années.

- Sérétide® et hyperréactivité bronchique

La deuxième année de diagnostic, Sérétide® est utilisé chez 16 enfants sur 44, soit 36,4%. La posologie utilisée est Sérétide 125µg/25µg en aérosol, 1 à 2 bouffées matin et soir.

Entre 3 et 4 ans, 16 enfants sur 35, soit 45,7%, reçoivent ce médicament.

La cinquième année, 13 enfants sur 27, soit 48,2%, sont sous Sérétide® pour traiter une hyperréactivité bronchique.

Entre 5 et 6 ans, 9 enfants sur 19, soit 47,4%, prennent ce médicament.

La sixième année, il est utilisé chez 7 enfants sur 12, soit 58,3%.

La septième année de diagnostic, Sérétide® est utilisé chez 3 enfants sur 6, soit 50%, pour traiter l'hyperréactivité bronchique.

Récapitulatif de l'utilisation de Sérétide®

Le pourcentage d'enfants traités par Sérétide® pour hyperréactivité bronchique, est assez stable au fil des années et oscille entre 36,4% et 58,3%. Dans l'étude, l'hyperréactivité bronchique se déclenche soit dès la première année, soit n'apparaît pas.

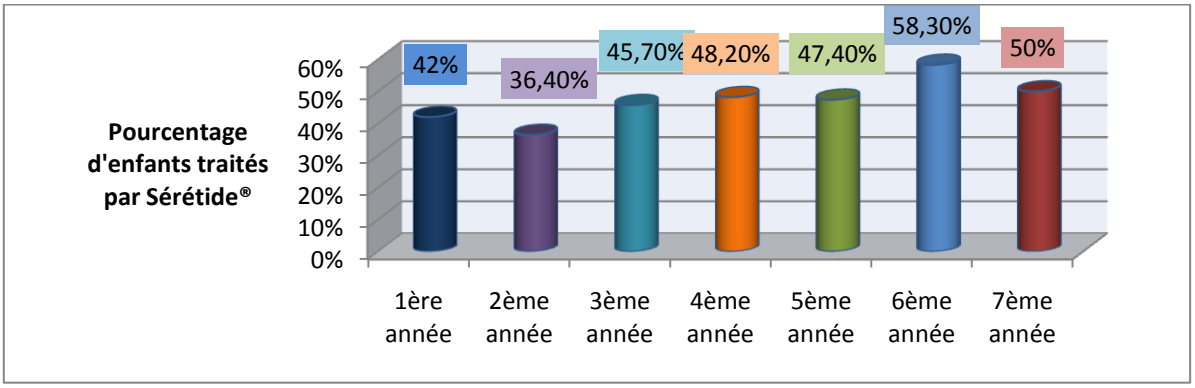


Figure 19 : Pourcentage d'enfants traités par Sérétide® en fonction des années.

4.4.2. Les manifestations digestives

- Extraits pancréatiques et insuffisance pancréatique

Entre 1 et 2 ans, 36 enfants atteints de mucoviscidose sur 44, soit 81,8%, ont un traitement substitutif par Kréon für kinder ®. Ainsi, 81,8% des enfants à cet âge ont une insuffisance pancréatique et inversement 18,2% sont suffisants pancréatiques. Par rapport à la première année de diagnostic, la posologie de Kréon für kinder ® est augmentée jusqu'à 4 cuillères mesure par repas, ou bien ces micro-granules peuvent être remplacées par des gélules de Créon 12000®, 1 gélule à chaque repas. Une gélule de Créon 12000® équivaut à 2,5 cuillères mesure de Kréon für kinder ®.

La troisième année, 29 enfants sur 35, soit 82,8% sont traités par des extraits pancréatiques. A cet âge, Kréon für kinder® peut être remplacé, selon les enfants, par Créon® en gélules, dans ce cas la posologie est, le plus souvent, 1 gélule de Créon 12 000® au petit-déjeuner et au goûter, et 1 gélule de Créon 25 000® le midi et le soir. La dose d'extraits pancréatiques est toujours à adaptée en fonction de chaque enfant.

Entre 3 et 4 ans, 22 enfants sur 27, soit 81,5%, des enfants atteints de mucoviscidose sont traités par des enzymes pancréatiques. En général à cet âge, les enfants prennent tous les extraits pancréatiques en gélule, grâce au Créon® 25 000 et 12 000.

Entre 4 et 5 ans, 16 enfants sur 19, soit 84,2% sont traités par Créon®. La posologie des extraits pancréatiques est généralement, Créon® 12 000, 1 gélule par collation et Créon® 25 000, 1 gélule 4 fois par jour (matin, midi, goûter, soir).

Entre 5 et 6 ans, 10 enfants sur 12, soit 83,3% ont une insuffisance pancréatique traitée par extraits pancréatiques.

La septième année de diagnostic, 100% des enfants, soit 6 sur 6, sont traités par Créon® mais ils le sont tous depuis leur naissance, car ils présentent une forme sévère de mucoviscidose.

Récapitulatif de l'utilisation des extraits pancréatiques

Le pourcentage d'enfants supplémentés par des extraits pancréatiques, donc présentant une insuffisance pancréatique, est stable au fil des années. Il oscille entre 81,5% et 85%. La septième année, 100% des enfants sont traités par des extraits pancréatiques, mais c'est un biais dû au fait qu'il n'y a que 6 patients de cet âge.

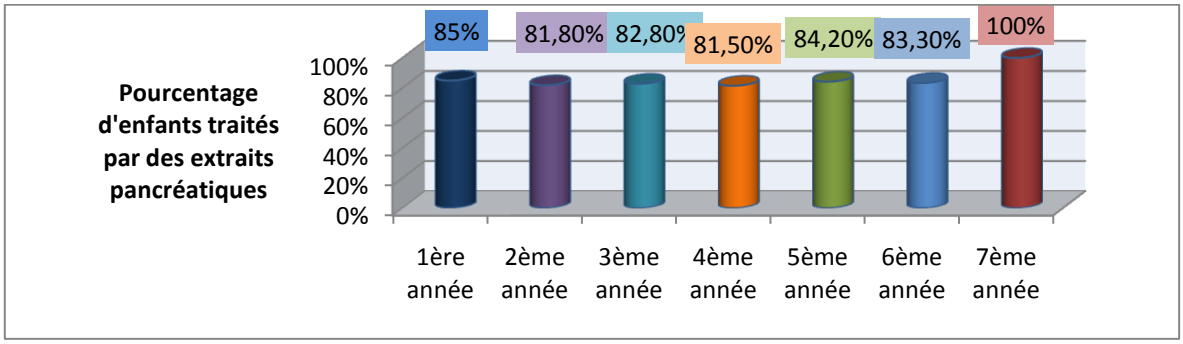


Figure 20 : Pourcentage d'enfants traités par des extraits pancréatiques, Kréon für kinder® ou Créon®, en fonction des années.

De la même façon, le pourcentage d'enfants atteints de mucoviscidose ne présentant pas d'insuffisance pancréatique varie peu, entre 15 et 18,5%. De même, la valeur de la septième année est biaisée.

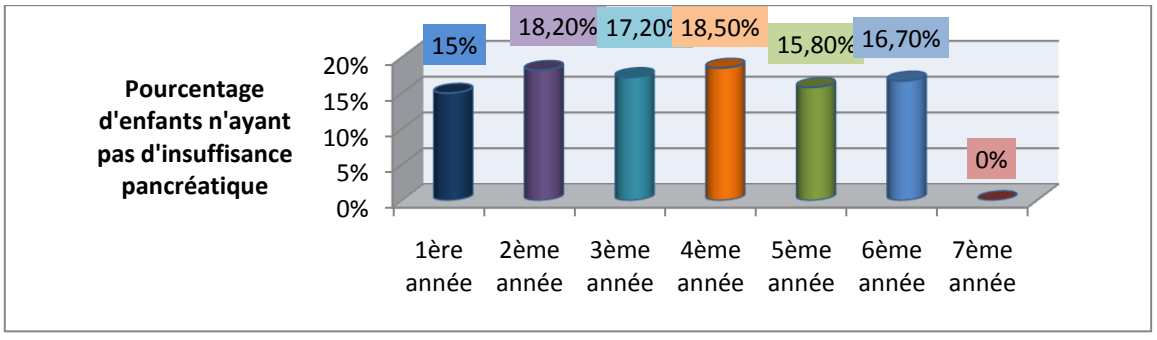


Figure 21 : Pourcentage d'enfants ne présentant pas d'insuffisance pancréatique, en fonction des années.

- Vitamine E

La deuxième année de diagnostic, 33 enfants atteints de mucoviscidose sur 44, soit 75%, ont un traitement substitutif par vitamine E. La posologie de Vitamine E® en suspension buvable augmente à 1 ml par jour.

Entre 2 et 3 ans, 26 enfants sur 35, soit 74,3%, sont supplémentés en vitamine E. Vitamine E® en suspension buvable est administrée à 1 ml par jour, ou bien cette forme galénique est remplacée par des capsules moles de Dermorelle® 200 mg, une capsule par jour.

La troisième année, 20 enfants sur 27, soit 74%, sont supplémentés en vitamine E. En général à cet âge, les enfants prennent tous la vitamine E en comprimé, grâce à la spécialité Dermorelle®

Entre 4 et 5 ans, 16 enfants sur 19, soit 84,2% sont traités par Dermorelle®.

Entre 5 et 6 ans, 11 enfants sur 12, soit 91,7% sont supplémentés en vitamine E.

La septième année, 100% des enfants, soit 6 sur 6, sont traités par Dermorelle®, mais ils le sont tous depuis leur naissance, car ils présentent une forme sévère de mucoviscidose. Ce médicament est pris à la posologie d'1 à 2 capsules molles par jour.

Récapitulatif de l'utilisation de la vitamine E

Le pourcentage d'enfants nécessitant une supplémentation par vitamine E, est relativement constant dans le temps. Ainsi il est de 81% la première année, puis diminue jusqu'à 74% la quatrième année, et enfin il remonte jusqu'à 91,7% la sixième année. La septième année, le taux est de 100%, mais il est biaisé par le fait qu'il n'y a que 6 enfants de cet âge.

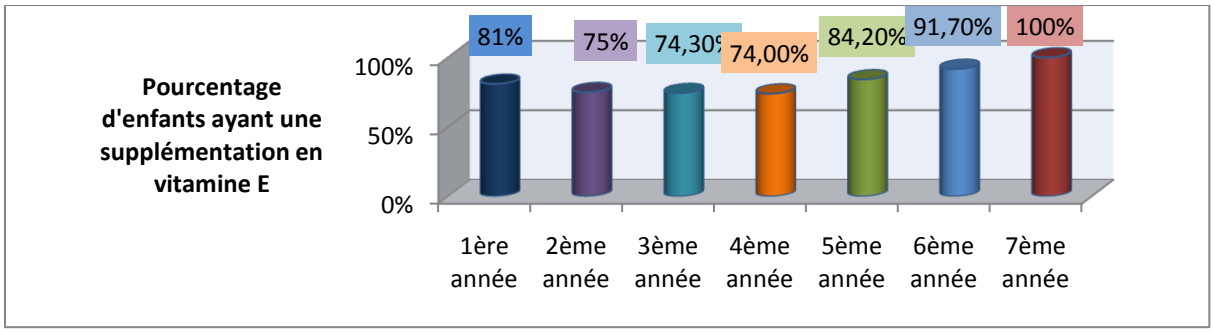


Figure 22 : Pourcentage d'enfants nécessitant une supplémentation en vitamine E, en fonction des années.

- Acide ursodésoxycholique et atteinte hépatique

La deuxième année de diagnostic, 19 enfants sur 44, soit 43,2%, sont traités par acide ursodésoxycholique. La posologie d'Ursofalk®, en suspension buvable, varie entre 2 et 4 ml par jour. A cet âge, cette suspension buvable peut être remplacée par des gélules d'Ursolvan® 200 mg, 1 gélule par jour.

Entre 2 et 3 ans, 17 enfants sur 35, soit 48,6% sont traités par Ursofalk®, 2 à 4 ml par jour, ou par Ursolvan® 200 mg, 1 gélule par jour. Ainsi 48,6% des enfants présentent des lésions hépatiques.

La troisième année, 17 enfants sur 27, soit 63% sont sous acide ursodésoxycholique. A cet âge, Ursolvan® est préféré à Ursofalk®.

Entre 4 et 5 ans, 15 enfants sur 19, soit 79% ont une insuffisance hépatique et sont traités par Ursolvan® 200 mg, 1 à 2 gélules par jour.

Entre 5 et 6 ans, 8 enfants sur 12, soit 66,7% sont sous acide ursodésoxycholique.

La septième année, 4 enfants sur 6, soit 66,7%, sont sous Ursolvan®.

Récapitulatif de l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique

D'après l'étude, le pourcentage d'enfants traités par acides biliaires augmente, donc l'atteinte hépatique progresse aussi au fil des années. Ainsi, seulement 30% des enfants sont traités la première année, puis ce chiffre augmente à 43,2% la deuxième année pour atteindre 79% la cinquième année. Enfin les sixième et septième années, ce pourcentage se stabilise à 66,7% d'enfants traités par sels biliaires, signe que les lésions hépatiques cessent d'évoluer.

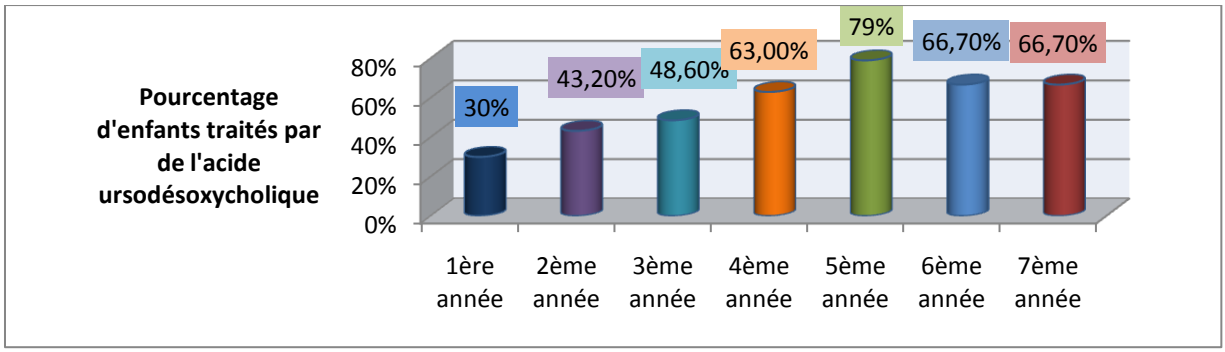


Figure 23 : Pourcentage d'enfants traités par de l'acide ursodésoxycholique, Ursofalk® ou Ursolvan®, en fonction des années.

- Retard staturo-pondéral

La deuxième année, 5 enfants sur 44, soit 11,4%, présentent un retard staturo-pondéral. Parmi ces enfants, 3 d'entre eux, soit 6,8% de la population totale, nécessitent une GEP pour palier à leurs difficultés alimentaires.

Entre 2 et 3 ans, 4 enfants sur 35, soit 11,4%, ont des difficultés alimentaires, et 3 enfants, soit 8,6% sont alimentés en partie grâce à une GEP.

La quatrième année, 4 enfants sur 27, soit 14,8%, présentent toujours des difficultés alimentaires. Pour lutter contre ces problèmes, parfois la GEP, présente chez 7,4% des enfants, ne suffit pas et il faut avoir recours à la nutrition parentérale par le biais d'une chambre implantable (voie centrale).

Entre 4 et 5 ans, un seul enfant sur 19, soit 5,3% de l'effectif, présente un retard de croissance, pris en charge par une GEP.

La sixième année, un seul enfant sur 12, soit 8,3%, présente un retard staturo-pondéral, mais 2 enfants, soit 16,7% sont alimentés par une GEP. Cet enfant présentant un retard staturo-pondéral, souffre en plus d'un déficit en hormone de croissance.

La septième année, les difficultés alimentaires les plus sévères semblent résolues car il n'y a pas de retard staturo-pondéral, bien que 2 enfants sur 6, soit 33,3%, soient toujours alimentés par une GEP.

Récapitulatif

D'après l'étude, les problèmes nutritionnels surviennent essentiellement la première année, ce qui se traduit par le fait que 25,5% des enfants présentent un retard staturo-pondéral. Puis les deuxième, troisième et quatrième années, un palier, allant de 11,4% à 14,8% d'enfants présentant un retard de croissance, est atteint. Enfin de la cinquième à la septième année, ce retard diminue, donc qu'il y a moins de problèmes d'alimentation.

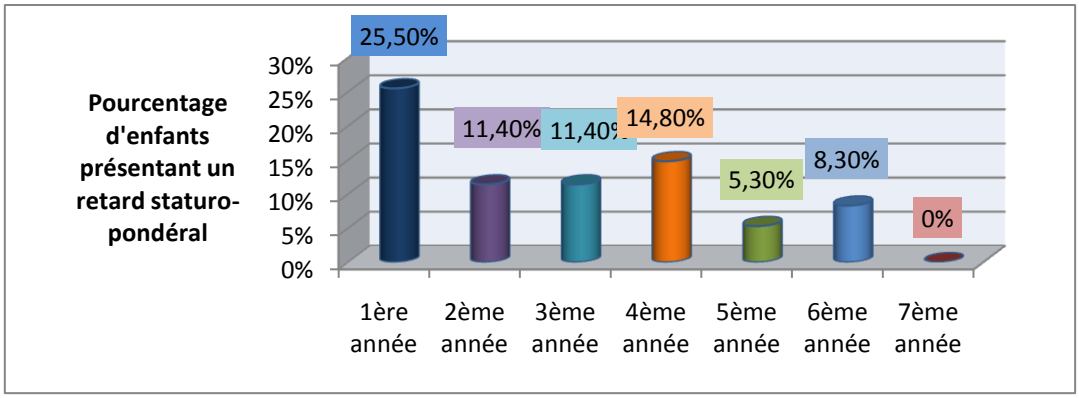


Figure 24 : Pourcentage d'enfants présentant un retard staturo-pondéral, en fonction des années.

De plus certains de ces enfants présentant un retard staturo-pondéral, nécessitent une GEP pour s'alimenter. Ce mode d'alimentation ne concerne que quelques enfants sur toute l'étude, mais ils représentent tout de même 5,3% à 8,6% de l'effectif. Ce taux est relativement stable et varie selon le nombre d'enfants présents par classe d'âge. Par contre les pourcentages de 16,7% et 33,3% d'enfants présentant une GEP, sont biaisés par le fait qu'il y a peu d'enfants de six et sept ans.

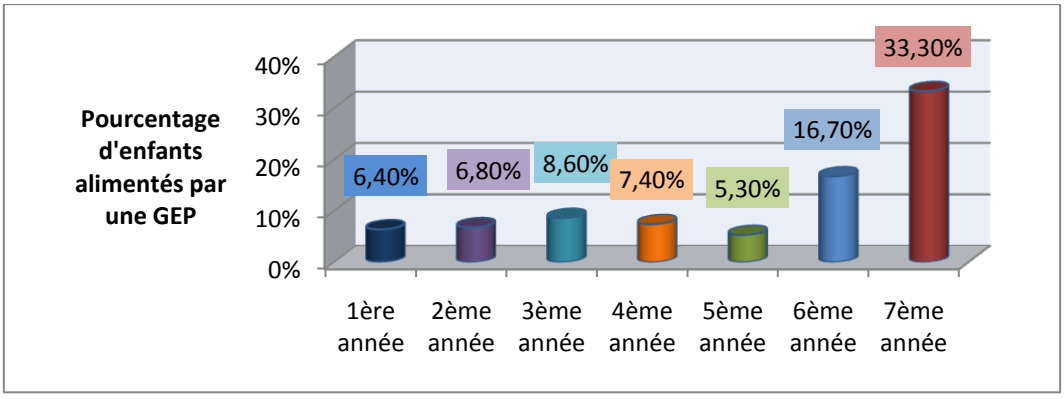


Figure 25 : Pourcentage d'enfants alimentés par une GEP, en fonction des années.

5. Discussion

5.1. Les limites de l'étude

Cette étude repose sur l'étude de dossiers d'enfants dépistés par le dépistage néonatal de la mucoviscidose, à partir de 2002, et par le diagnostic anténatal. Ainsi ces enfants n'ont pas tous le même âge, et si nous avons une population de 56 enfants au départ au moment du dépistage, nous n'avons que 6 enfants âgés de 7 ans. De cette façon, plus nous nous éloignons de la première année, moins l'étude est représentative car la population est de plus en plus réduite.

Ainsi, une des limites de cette étude est sa faible représentativité de la population d'enfants atteints de mucoviscidose âgés de 6 et 7 ans.

5.2. Les conclusions de l'étude

5.2.1. La prévalence à la naissance

A partir des résultats de l'étude concernant le nombre d'enfants dépistés chaque année en Lorraine, et du nombre de naissance par année en Lorraine, communiqué par l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) (42), nous pouvons faire une approximation de la prévalence à la naissance de la mucoviscidose en Lorraine.

Dans le tableau ci-dessous, nous n'intégrons ni l'année 2002 qui n'est pas complète, en effet l'étude porte sur les enfants nés après le 1er juin 2002, ni l'année 2009 car le nombre de naissance pour 2009 en Lorraine n'est pas encore publié à ce jour.

Tableau VI : Prévalence à la naissance de la mucoviscidose en Lorraine, de 2003 à 2008.

Année	Nombre de naissance	Nombre d'enfants dépistés pour la mucoviscidose	Prévalence de la mucoviscidose à la naissance
2003	26 617	7	1/3 802
2004	27 192	6	1/ 4 532
2005	27 058	9	1/3 006
2006	27 567	8	1/3 445
2007	26 844	8	1/3 355
2008	27 313	3	1/9 104

D'après cette étude la prévalence est stable de 2003 à 2007, avec en moyenne un enfant atteint de mucoviscidose pour 3 628 naissances. Par contre en 2008, la prévalence diminue nettement et chute à un enfant malade pour 9 104 naissances. Ainsi la prévalence moyenne de 2003 à 2008 est 1/4 540.

La prévalence trouvée dans l'étude peut être comparée à la prévalence nationale, calculée sur la période 2002-2006 selon les données exhaustives issues du programme de dépistage néonatal (2), qui est de 1/4 366. Sur cette même période notre prévalence est 1/3 629, ce qui est inférieur à la moyenne nationale, ainsi la Lorraine est une des régions les plus touchées par la mucoviscidose. D'après le même rapport sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose (2), la prévalence de la mucoviscidose sur la période 2002-2006 en Lorraine est de 1/2 878. Ce chiffre est différent de celui de notre étude, 1/3629 qui est légèrement inférieur, car ils n'ont pas été calculés avec les mêmes données. Ainsi, le résultat national est obtenu à partir du nombre de nourrissons testés pour le dépistage et comprend l'année 2002, alors que dans cette étude, nous avons utilisé le nombre de naissances, et non le nombre de nouveau-nés testés, et nous ne prenons pas en compte l'année 2002 car le dépistage n'a commencé que le 1er juin.

Nous en déduisons que la Lorraine est une des régions françaises les plus touchées par la mucoviscidose, bien que la prévalence à la naissance diminue ces deux dernières années.

5.2.2. Les formes frontières de mucoviscidose

D'après cette étude, 56 enfants ont été dépisté entre le 1er juin 2002 et le 31 décembre 2009 à Nancy. Parmi ces 56 enfants, 14 présentent une forme frontière de mucoviscidose, soit 25%. Ce chiffre peut être comparé à celui de 17,3% de forme frontière dépistée en France, entre 2002 et 2006. Ce pourcentage a été calculé à partir des données globales du dépistage communiquées par l'AFDPHE (2), selon lesquelles, entre 2002 et 2006, 689 formes classiques de mucoviscidose ont été dépistées et 119 formes frontières. Ainsi, les résultats de l'étude concordent avec les résultats nationaux, selon lesquels le dépistage néonatal de la mucoviscidose conduit à l'identification non recherchée d'environ 20% de forme frontière.

L'identification des formes modérées de mucoviscidose est non recherchée par le dépistage néonatal. Les conséquences de cette identification sont mal évaluées, et pourraient conduire à un changement des mutations recherchées lors du dépistage, pour écarter celles donnant le plus de formes frontières de la mucoviscidose.

5.2.3. Les mutations du gène CFTR

Les mutations génétiques présentes dans la population étudiée sont très nombreuses, ainsi 26 y sont recensées. Cette diversité concorde avec le fait que la France possède un large spectre mutationnel, avec plus de 300 mutations identifiées.

Néanmoins une mutation prédomine, c'est la mutation F508del présente chez 85,2% des enfants de notre étude, et représentant 63,9% des mutations présentent sur les allèles. D'après les chiffres nationaux (18), 87,8% des patients atteints de la mucoviscidose en France sont porteurs de la mutation F508del, qui est présente sur 67,2% des allèles (2). Ainsi, cette mutation est légèrement moins fréquente en Lorraine que dans le reste de la France. Ceci s'explique aussi par le fait que ces résultats nationaux portent en majorité sur des patients diagnostiqués sur symptômes, avant la mise en place du dépistage néonatal. Aujourd'hui, le dépistage identifie aussi les formes frontières de mucoviscidose, ce qui augmente en proportion le pourcentage de mutations modérées et diminue quelque peu le pourcentage des mutations dites sévères.

De cette façon, la mutation R117H, présente chez environ 0,6% des patients à l'échelle nationale en 2002 et chez 1,6% en 2006 (18), est présente, dans notre étude, chez 5,6% des enfants. Ainsi cette mutation généralement peu délétère pour la mucoviscidose était moins identifiée avant le dépistage néonatal. Nous la retrouvons ici, chez les patients présentant des formes frontières de mucoviscidose. De même pour la mutation R347H, présente aussi chez 5,6% des enfants de l'étude, qui est également une mutation peu délétère.

Une autre mutation présente dans l'étude, est la mutation G542X présente chez 7,4% des enfants. Au niveau national elle est présente chez environ 4% des patients (18), ainsi cette mutation est relativement plus fréquente en Lorraine.

D'autres mutations sont aussi retrouvées à une fréquence de 3,7% : N1303K ; 621+1G>T ; R553X ; K710X ; 2789+5G>A ; Y1092X et R347P.

De ces données, nous en déduisons que la fréquence des principales mutations du gène CFTR a changé depuis l'instauration du dépistage néonatal. Ainsi la fréquence des mutations peu sévères, comme R117H, augmente au dépend des mutations plus sévères, comme F508del. De cette façon, puisque les fréquences ont changé, il est difficile de comparer les résultats de la Lorraine par rapport au niveau national.

5.2.4. Les traitements médicamenteux

- Le traitement par rhDNase

Dans notre étude, Pulmozyme® est un médicament peu administré avant 5 ans, car n'ayant pas d'AMM avant cet âge, puis largement utilisé pour diminuer l'encombrement bronchique. Ainsi à 5 ans, 36,80% des enfants de l'étude reçoivent ce médicament, c'est un peu plus que le chiffre du registre français de la mucoviscidose, qui recense 28% d'enfants de 5 ans traités par Pulmozyme® en 2006 (18).

- Le traitement par Azithromycine

D'après nos résultats, de nombreux enfants, surtout après 3 ans, sont traités par Azithromycine pour traiter l'inflammation pulmonaire et pour diminuer l'adhérence

bronchique de *P. aeruginosa*. Ainsi, à 5 ans 47,4%, soit presque la moitié des enfants sont traités par Azithromycine. Ce pourcentage est bien supérieur à celui du registre français de la mucoviscidose pour les enfants de 5 ans, qui est de 15% d'enfants traités et même supérieur à celui de l'ensemble de la population atteinte de mucoviscidose, qui est 37,6% de patients traités par Azithromycine (18).

- Le traitement par extraits pancréatiques

D'après la littérature, en 2006, 79% des patients atteints de mucoviscidose reçoivent des extraits pancréatiques (18), ce pourcentage étant stable selon l'âge jusqu'à 40 ans. Dans notre étude, le pourcentage d'enfants traités par des extraits pancréatiques est aussi stable, et oscille entre 81,5% et 85%. Ainsi, l'insuffisance pancréatique est constante et ne varie pas en fonction de l'âge et de la sévérité de la maladie.

- Le traitement par acide ursodésoxycholique

Dans cette étude, l'acide ursodésoxycholique est administré en moyenne à 56,5% des enfants. Ceci est bien supérieur à l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose, qui sont seulement 26,2% à être traités (18). Cette différence peut s'expliquer par le fait que les enfants ici sont traités dès la présence de signes de cytolyse sur les résultats biologiques, avant l'apparition de symptômes cliniques.

5.2.5. Les infections

- La colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*

Dans cette étude, nous remarquons que les enfants de 0 à 4 ans, sont les plus touchés par la colonisation par *P. aeruginosa*, les enfants âgés de 5 ans sont moins touchés et les enfants de 6 et 7 ans ne présentent pas de colonisation. Ainsi, 20,1% des 0-4 ans sont colonisés par *P. aeruginosa*.

D'après les résultats nationaux, *P. aeruginosa* est présent chez 23,4% des enfants âgés de 0 à 4 ans, puis le nombre de patients colonisés augmente avec l'âge pour atteindre 74% de patients colonisés chez les 30-34 ans (18).

Ainsi les résultats de l'étude concernant les 0-4 ans concordent avec les résultats nationaux, par contre les bons résultats obtenus à Nancy chez les 5-7 ans avec très peu de colonisation ne reflètent pas la réalité nationale qui montre une légère augmentation de la colonisation par *P. aeruginosa* par rapport aux enfants âgés de 0 à 4 ans, traduit par l'utilisation de l'Azithromycine.

- La colonisation par *Stenotrophomonas maltophilia*

En moyenne *S. maltophilia* est présent chez 5% des enfants jusqu'à 8 ans en 2006 (18). Dans notre étude, 5,4% des enfants de 0 à 2 ans sont colonisés, ce qui correspond aux résultats nationaux. Puis aucun n'enfant n'est ici colonisé avant l'âge de 7 ans, ainsi à Nancy les résultats contre les infections à *S. maltophilia*, sont meilleurs qu'à l'échelle nationale.

Ainsi, d'après cette étude pour les 5-7 ans pour les colonisations par *P. aeruginosa* et pour les 3-7 ans pour les colonisations par *S. maltophilia*, les résultats sont meilleurs au CRCM de Nancy avec moins de colonisations qu'au niveau national.

- Les autres colonisations

Nous notons dans cette étude un cas de colonisation par *B. cepacia* et un *par A. xylosoxidans*. Ces bactéries pathogènes sont rares et présentes chez 2,3% des patients atteints de mucoviscidose pour *B. cepacia* et chez 3,7% des patients pour *A. xylosoxidans* (18). Ainsi il est normal que nous ne trouvions que très peu de cas de ces colonisations dans notre étude.

Dans l'étude nous constatons aussi 4 cas de colonisation par un champignon, *A. fumigatus*. Ce nombre de colonisation peut sembler faible, sachant que 9,5% des patients sont colonisés par ce champignon en 2006 (18), mais il faut savoir qu'*A. fumigatus* touche peu les enfants.

5.2.6. Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose

Bien que la mucoviscidose soit une maladie rare, et qu'ainsi la probabilité soit assez grande de ne jamais voir un patient atteint de mucoviscidose à l'officine, le pharmacien doit s'informer sur cette pathologie pour pouvoir la traiter au mieux. Pour cela, s'il est amené à prendre en charge un patient atteint de cette maladie, il est invité à se rapprocher du CRCM le soignant, afin de faciliter le partage d'informations dans l'intérêt du patient.

Le pharmacien a un rôle important à jouer lors de la dispensation des médicaments aux parents d'enfants atteints de mucoviscidose. En plus, des habituelles recherches de contre-indications, analyses des posologies et conseils, il doit accompagner l'enfant et sa famille qui doivent assumer un traitement lourd et contraignant, et veiller à une bonne observance, essentielle pour limiter l'évolution de la maladie.

Après la naissance de l'enfant, le pharmacien hospitalier est plus en contact avec la famille, obligée de se déplacer à l'hôpital pour chercher les médicaments sous ATU nominative (Kréon für kinder®, Vitamine E® et Ursofalk®). Il est aussi impliqué dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose, lors de la préparation des poches d'antibiotiques administrées par voie intraveineuse lors de cures à l'hôpital, et lors de la préparation de diffuseurs d'antibiotiques pour le traitement ambulatoire.

Le pharmacien d'officine lui, lors des premiers mois du nourrisson prépare des gélules de sodium, ce qui permet un premier échange avec la famille. Puis, il est de plus en plus impliqué lors du remplacement des spécialités sous ATU nominative disponibles uniquement à l'hôpital, par d'autres disponibles en ville (Créon®, Dermorelle® et Ursolvan®). Il s'implique aussi lors de la mise en place de l'aérosolthérapie, avec la location des nébuliseurs accompagnée de conseils et du rappel des mesures d'hygiène pour l'utilisation de ces appareils ainsi que de la manière de procéder.

Le principal problème rencontré par les pharmaciens concerne les formes galéniques des médicaments souvent inadaptées aux nourrissons et aux jeunes enfants. Aujourd'hui la solution réside dans l'utilisation de spécialités étrangères, autorisées en France sous forme d'ATU nominatives. Mais cette solution est contraignante pour les familles. Ainsi, une meilleure prise en charge médicamenteuse passerait par la formulation de nouvelles formes galéniques, mieux adaptées aux nourrissons, et ayant une AMM en France.

Conclusion

A travers cette étude, nous avons suivi le dépistage anténatal et néonatal de la mucoviscidose, qui permet le diagnostic d'enfants atteints de formes sévères, 75%, ou modérées, 25%, de la maladie. Selon la sévérité de la maladie, les manifestations cliniques et donc la prise en charge sont différentes.

Ainsi les enfants souffrant de formes sévères sont traités pour leur insuffisance pancréatique, par des extraits pancréatiques, et sont plus sujets aux infections, tandis que ceux atteints de formes plus modérées ont un traitement moins contraignant. Dans tous les cas, ces enfants reçoivent un traitement pour ralentir l'évolution de la maladie, à base de kinésithérapie respiratoire, et d'autres pour en limiter les conséquences comme la supplémentation en apport sodé. En cas d'infection, la prise en charge est systématique avec une antibiothérapie probabiliste, souvent à posologie élevée.

Au cours de cette étude, nous avons développé de nombreux traitements, qui mis en place tôt grâce au dépistage néonatal de la mucoviscidose, et associés à un suivi régulier permettant une prise en charge adaptée à l'évolution de la maladie, ont permis d'améliorer l'espérance de vie des patients. Toutefois, ces traitements sont contraignants au quotidien pour les enfants et leur famille, et restent seulement symptomatiques.

En définitif, un espoir pour les malades est la perspective d'un traitement curatif. Ce traitement passerait par la thérapie génique, sur laquelle de nombreuses études sont en cours, et par des activateurs de la fonctionnalité de la protéine CFTR défectueuse.

Bibliographie

1. **Bui, S., et al.** Formes atypiques ou rares de la mucoviscidose. *MT. Pédiatrie.* Mai-Juin, 2005, Vol. 8, 3, pp. 225-9.

2. **Haute Autorité de Santé (HAS).** *Le dépistage néontal systématique de la mucoviscidose en France: Etat des lieux et perpectives après 5 ans de fonctionnement.* janvier 2009.

3. **Claustres, M.** Génétique, dépistage et épidémiologie de la mucoviscidose. *MT. Pédiatrie.* Mai-Juin 1998, Vol. 1, 3, pp. 126-34.

4. **Feldman, GL. et Monaghan, KG.** The risk of cystic fibrosis with prenatally detected echogenic bowel in an ethnically and racially divers north american population. *Pregnat Diagn.* 1999, 19, pp. 604-9.

5. La mucoviscidose. *Orphanet.* [En ligne] Octobre 2006. [Citation : 12 fevrier 2010.] http://www.orpha.net.

6. La mucoviscidose. *Le moniteur des pharmacies.* cahier formation II, 24 février 2007, n° 2665.

7. La mucoviscidose. *Le moniteur des pharmacies.* cahier formation II, 19 février 2000, n°2340.

8. **Girodon-Boulandet, E. et Costa, C.** Génétique de la mucoviscidose. *MT. Pédiatrie.* mai-juin 2005, Vol. 8, 3, pp. 126-34.

9. **Bennett, C. et Peckham, D.** *The genetics of cystic fibrosis.* Leeds (UK) : Leeds University Teaching Hospitals, 2002.

10. **Des Georges, M., et al.** Les bases moléculaires de la mucoviscidose en France: plus de 300 mutations et 506 phénotypes sont en cause. *Med Sci.* 1998, 14, pp. 1413-21.

11. **Navarro, J. et Bellon, G.** *La mucoviscidose, de la théorie ... à la pratique.* Paris : Editions espaces 34, 1996.

12. **Welsh, MJ. et Smith, AE.** Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993, Vol. 73, 7, pp. 1251-4.

13. **Welsh, MJ.** The path of discovery in understanding the biology of cystic fibrosis and approaches to therapy. *Am J Gastroenterol.* 1994, Vol. 89, 8, pp. 97-105.

14. **The cystic fibrosis genotype-phenotype consortium.** Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med.* 1993, Vol. 329, 18, pp. 1308-1313.

15. **Clément, A.** Atteinte respiratoire dans la mucoviscidose. *MT. Pédiatrie.* Janvier-Février 1998, Vol. 1, 1, pp. 97-9.

16. **Foucaud, P., et al.** La mucoviscidose chez l'enfant. *MT. Pédiatrie.* Juin-Juillet 1997, Vol. 3, 6, pp. 443-9.

17. **Hubert, D. et Desmazes-Dufeu, N.** Mucoviscidose à l'âge adulte. *MT. Pédiatrie.* Mai-Juin 2005, Vol. 8, 3, pp. 230-5.

18. **Vaincre la Mucovicsidose et Institut National d'Etudes Démographiques.** *Registre Français de la Mucoviscidose - Bilan des données 2006 de l'Observatoire national de la mucoviscidose.* Paris : s.n., 2009.

19. **Vaincre la mucoviscidose et Institut National d'Etudes Démographiques.** *Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2005 de l'Observatoire national de la mucoviscidose.* Paris : s.n., 2007.

20. **Ratjen, F. et Doring, G.** Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003, 361, pp. 681-9.

21. **Dray, X., et al.** Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. *Gastroentérol Clin Biol.* décembre, 2005, Vol. 29, 12, pp. 1279-85.

22. **Kerem, E., et al.** The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis. Analysis of the most common mutation (delta F508). *N Eng J Med.* 1990, 323, pp. 1517-22.

23. **Rosenstein, BJ. et Longbaum, TS.** Incidence of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983, 2, pp. 299-301.

24. **Munck, A.** Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant. *MT. Pédiatrie.* mai-juin, 2005, Vol. 8, 3, pp. 204-11.

25. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).** *Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. Conférence de consensus.* Paris: Palais du Luxembourg : s.n., Novembre 2002.

26. **Lacaille, F.** Atteinte hépatique dans la mucoviscidose. *MT. Pédiatrie.* mai juin, 2005, Vol. 8, 3, pp. 204-11.

27. **Stern, RC., et al.** Symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: incidence. Course and outcome of portal systemic shunting. *Gastroenterology.* 1976, 70, pp. 645-9.

28. **Robert, JJ., Ginies, JL. et Huet, F.** Diabète, ostéoporose, manifestations articulaires. *Arch. Pediatr.* 2001, Vol. 8, 5, pp. 894-900.

29. **Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE).** *Organisation du programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose.* Paris : s.n., 2001.

30. **Haute Autorité de Santé (HAS).** *Mucoviscidose protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide affection longue durée.* 2008.

31. **Delaunay, JP.** Kinésithérapie respiratoire chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *MT. Pédiatrie.* mai-juin, 2005, Vol. 8, 3, pp. 182-90.

32. **Haute Autorité de Santé (HAS).** *Mucoviscidose, protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare.* 2006.

33. **Vaincre la mucoviscidose.** *Les questions médicales:Des médicaments dans les nuages.* 2003.

34. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).** *Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie.Conférence de consensus.* Paris-Palais du Luxembourg : s.n., Novembre 2002.

35. **Sermet-Gaudelus, I., Ferroni, A. et Gaillard, JL.** Antibiotic therapy in cystic fibrosis. II Antibiotic strategy. *Arch. Pediatr.* 2000, Vol. 7, 6, pp. 645-56.

36. **Le Bourgeois, M. et Vrielynck, S.** Infection bronchopulmonaire dans la mucoviscidose. *MT. Pédiatrique.* mai-juin, 2005, Vol. 8, 3, pp. 175-81.

37. **Marguet, C. et Couderc, L.** Prise en charge respiratoire de la mucoviscidose (en dehors de l'antibiothérapie et de l'insuffisance respiratoire chronique). *MT. Pédiatrique.* mai-juin, 2005, Vol. 8, 3, pp. 166-72.

38. **Bonnette, P.** Transplantations pulmonaires. *Rev Pneumol Clin.* 2004, Vol. 60, 2, pp. 67-135.

39. **Agence de biomédecine.** Etude de la survie après greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire. *Bilan des activités de prélèvements et de greffe en France en 2004.* 2007, Paris.

40. **Vaincre la mucoviscidose.** *Les questions médicales : Mieux se nourrir avec la mucoviscidose.* 2004.

41. —. *Les questions médicales: Recommandations pour la prévention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la mucoviscidose.* Paris : s.n., 2004.

42. **Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).** Bilan économique 2008 de la Lorraine. [En ligne] 2009. http://www.insee.fr.

43. *Plan national maladies rares 2005-2008.*

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Le vendredi 9 avril 2010 à 15h30

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Caroline BREPSON

Sujet : Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy.

Jury :

Président : Mr Stéphane GIBAUD

Juges : Mme Sophie MENETRE
Mme Jocelyne DERELLE
Mr Benoit BEAUDOUIN

Vu,

Nancy, le 15/02/2010

Le Président du Jury

Mr Stéphane GIBAUD
Maître de conférences

Le Directeur de Thèse

Mme Sophie MENETRE
Pharmacien praticien hospitalier

Vu et approuvé,

Nancy, le 01 MARS 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 10.3.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3217

N° d'Identification :

TITRE :

PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE, DEPISTES A LA NAISSANCE, A L'HOPITAL D'ENFANTS A NANCY

Thèse soutenue le 9 avril 2010

Par Caroline BREPSON

RESUME :

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique, dans les populations européennes et nord-américaines. Plus cette maladie est prise en charge tôt, meilleur est le pronostic. Ainsi, le dépistage néonatal de la mucoviscidose a été instauré en France en 2002, pour dépister les nourrissons atteints et les prendre en charge dès la naissance.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une population de 56 enfants dépistés à la naissance pour la mucoviscidose. Nous avons étudié la prise en charge thérapeutique de ces enfants, de leur naissance jusqu'à aujourd'hui, ainsi que l'évolution de la maladie par le biais des infections respiratoires. Il ressort de ce travail que 75% de ces enfants présentent une forme sévère de mucoviscidose, avec une insuffisance pancréatique et sont, de ce fait, supplémenté en extraits pancréatiques et en vitamine E.

A partir de cette étude, nous avons replacé le rôle du pharmacien dans la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose.

MOTS CLES : Mucoviscidose, Dépistage néonatal, Traitements.

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Sophie MENETRE	Pharmacie de l'hôpital d'enfants, Nancy Brabois	Expérimentale ☒
		Bibliographique ☐
Mr Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique	Thème 3

Thèmes : 1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène / Environnement
3 – Médicament
4 – Alimentation / Nutrition
5 – Biologie
6 – Pratique professionnelle