



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie  
Département des sciences de la nature et de la vie  
Filière : Sciences biologiques

Référence ..... / 2024

# MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Microbiologie Appliquée

---

Présenté et soutenu par :  
**Lagha Ben Laras Doua et Gounni Hadil Jihane**

Le : mardi 25 juin 2024

## **Synthèse : La mucoviscidose : diagnostic et prise en charge.**

---

### **Jury :**

Mme. BOULMAIZ Sara	MAA	Université Mohamed Khider de Biskra	Président
M. AMAIRI Toufik	MAA	Université Mohamed Khider de Biskra	Rapporteur
Mme. GHITI Hassina	MCB	Université Mohamed Khider de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2023-2024



## Remerciements

*Nous tenons à exprimer toute nos reconnaissances à notre directeur de mémoire, Monsieur AMAIRI TOUFIK. Nous le remercions de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nos rencontrer et de répondre à nos questions durant notre recherche.*

*Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude envers les membres du jury pour avoir accepté d'étudier ce travail.*





## Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect: mon cher père *BOUBAKEUR*

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse: mon adorable mère  
*BEZINI SABAH*

\*\*

A mes frères *YOUCEF, EL HAITHEM, BILEL, MOHAMED ALI*, qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.

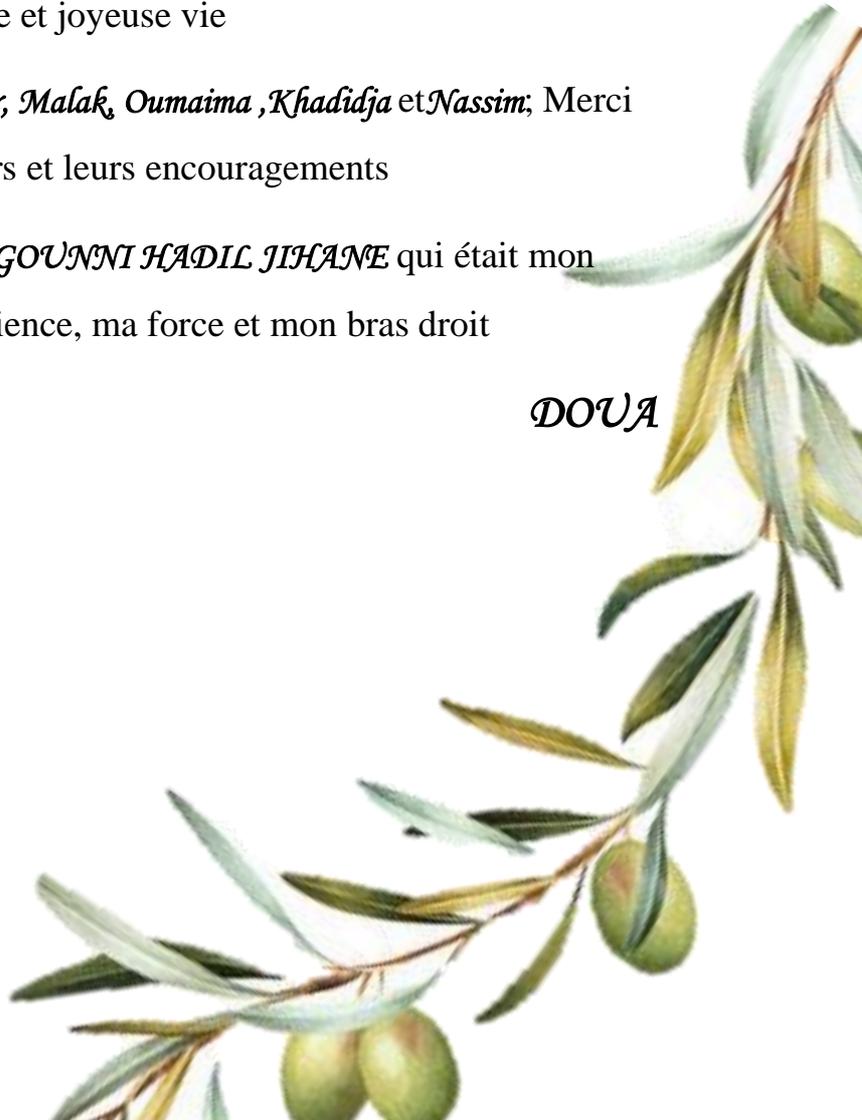
Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A ma grand-mère, mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie

A mes amis *Chourouk, Hadjer, Malak, Oumaima, Khadidja et Nassim*; Merci pour leurs amours et leurs encouragements

A ma sœur, mon binôme, *GOUNNI HADIL JIHANE* qui était mon soutien, ma vie, ma patience, ma force et mon bras droit

*DOUA*



*A mon très cher père **GOUNNI TAREK***

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le

sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse

*A ma très cher mère **BENSMAIL MERIAM***

Pour ton amour infini et ton soutien constant, je te dédie ce travail. Tu es le cœur de notre famille et la lumière de ma vie. Chaque jour, tu m'inspires par ta force, ta patience et ta générosité. Merci de m'avoir enseigné la valeur de la persévérance et de l'amour inconditionnel. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Tu es mon modèle et ma source de réconfort. Sans toi, rien de tout cela ne serait possible.

*A mes très chers sœurs **NESRINE, DOUAA, ALAA et ALIA***

Pour votre amour, votre soutien et votre complicité, je vous dédie ce travail. Vous êtes mes piliers, mes confidentes et mes meilleures amies. Votre amour, votre patience et votre soutien ont été une source de force et de réconfort pour moi.

*A mes chers grands parents **MIMI et JEDOU***

Tout au long de ma vie, j'ai été guidé par votre sagesse, votre amour et votre soutien. Vous êtes les racines profondes de notre famille, offrant une base solide et des valeurs inestimables. Chaque histoire que vous avez partagée, chaque conseil que vous avez donné, a apporté un enrichissement inestimable à ma vie.

*Mes chers oncles **BADA, LOTFI, ZIZOU et MOURAD** pour votre soutien indéfectible, Offrant des conseils précieux et partageant des moments de bonheur et de complicité aussi tata **LAMIA** pour votre encourage et Votre soutien indéfectible. Je dédie se travaille.*

*Mes amis d'enfance **HAZAR, NADA et HIBA**. Et les meilleurs cadeaux que l'université m'a donnée, **Chourouk, MALAK, KHADIDJA, OUMAIMA, HADJER et NASSIME**. Je voulais juste vous dire merci pour votre soutien indéfectible, pour les éclats de rire et les moments de complicité. Votre amitié est un trésor que je chéris profondément.*

Et finalement pour ma sœur et mon amie, ma compagne de souvenirs et aussi mon binôme dans ce travail **LACHA BEN LARAS DOUA** nous partageons les fruits de notre travail et réalisons ensemble un rêve que nous avons rêvé.

*Hadil jihane*



# SOMMAIRE

## Remerciements

### Dédicace

### Sommaire

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux .....	II
Liste des abréviations .....	III
Introduction .....	1

## Première Partie : La bibliographie

### Chapitre I : Généralités sur la Mucoviscidose

I.1. Historique .....	4
I.2. Définition .....	4
I.3. Épidémiologie .....	4
I.4. Les manifestations cliniques .....	5
I.4.1. Manifestations pulmonaires.....	6
I.4.2. Manifestations digestives .....	6
I.4.3. Manifestations génitales .....	6
I.4.4. Manifestations endocrines .....	7
I.4.5. Manifestations musculo-squelettiques.....	7

### Chapitre II : Génétique de la Mucoviscidose

II.1. Structure de gène .....	9
II.2. Les classes des mutations de la mucoviscidose .....	10

## Deuxième Partie : Partie de synthèse sur les travaux scientifiques choisis

### Chapitre III : Matériels et méthodes

III.1. Matériels et méthodes concernant le diagnostic de la mucoviscidose .....	13
---	----

III.1.1. Le diagnostic clinique .....	16
III.1.2. Le diagnostic paraclinique .....	16
III.1.2.1. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose .....	16
III.1.2.2. Le test de Sueur .....	18
III.1.2.3. L'identification d'une mutation du gène CFTR.....	21
III.1.2.4 L'ECBC .....	22
III.2 Le matériel et méthode concernant la prise en charge de la mucoviscidose .....	22
III.2.1. La prise en charge respiratoire.....	24
III.2.1.1. L'antibiothérapie .....	25
III.2.1.2. Traitement de l'inflammation.....	29
III.2.1.3.L'aérosolthérapie.....	30
III.2.1.4.La kinésithérapie .....	32
III.2.1.5.La transplantation pulmonaire.....	32
III.2.2. Prise en charge digestive.....	32
III.2.2.1.Traitement de l'insuffisance pancréatique .....	32
III.2.2.2 La prise en charge nutritionnelle.....	33
III.2.2.3. Le traitement de diabète .....	33
III.2.5. Les nouvelles thérapeutiques .....	34
III.2.5.1. Thérapie génique.....	34
III.2.5.2. Thérapie protéique .....	35

#### **Chapitre IV : Résultats Et Discussions**

IV.1. Les résultats concernant le diagnostic de la mucoviscidose .....	38
IV.1.1. le diagnostic clinique .....	38
IV.1.2. le diagnostic paraclinique .....	38
IV.1.2.1. le dépistage néonatal .....	38
IV.1.2.2. le test de la sueur.....	39
IV.1.2.3. l'identification d'une mutation de gène CFTR .....	41
IV.1.2.4. concernant l'ECBC .....	42
IV.2. Les résultats et discussion concernant la prise en charge de la mucoviscidose ....	44
IV.2.1. la prise en charge respiratoire.....	44
IV.2.1.1. L'antibiothérapie .....	44

IV.2.1.2. le traitement de l'inflammation .....	45
IV.2.1.3. l'aérosolthérapie .....	45
IV.2.1.4. la kinésithérapie.....	45
IV.2.1.5. la transplantation pulmonaire .....	46
IV.2.2. Prise en charge digestive .....	46
IV.2.2.1. le traitement de l'insuffisance pancréatique .....	46
IV.2.2.2. le traitement de diabète .....	47
IV.2.3. les nouvelles thérapeutiques .....	47
IV.2.3.1. la thérapie génique .....	47
IV.2.3.2. la thérapie protéique.....	48
Conclusion.....	51
Références .....	52
Résumé	

## Liste des figures

Figure 1 : Taux d'incidence annuelle mondiale de la mucoviscidose, exprimé en nombre de naissances d'enfants sains pour une naissance d'enfant atteint. Données d'organisation Mondiale de la Santé (OMS) .....	5
Figure 2: Schéma représentant l'organisation du gène CFTR adapté d'après (Sediki, 2015)..	9
Figure 3: Classes de mutation du CFTR avec dysfonctionnement résultant du canal -chlorure (Saussereau,2013 .....	10
Figure 4: Le test de la sueur.....	20
Figure 5: Aérosolthérapie par nébulisation.....	30
Figure 6: Interfaces de l'aérosolthérapie par nébulisation .....	31
Figure 7: Nébuliseur pneumatique.....	31
Figure 8: Nébuliseur à tamis vibrant.....	31
Figure 9: Principe de la thérapie génique .....	35
Figure 10: le pourcentage de la TIR présenté dans chaque étude.....	39
Figure 11: Les pourcentages des données.....	40
Figure 12: Diagramme représente les pourcentages de la mutation présente chez les patients. ....	41
Figure 13: représente les différents germes présentes dans les études menées. ....	42
Figure 14: Les pourcentages des trois bactéries présentes dans les crachats des patients. ....	43
Figure 15: diagramme montrant l'efficacité des antibiotiques contre différentes bactéries. ...	44
Figure 16: Diagramme circulaire représente Répartition par pays des essais de thérapie génique.....	48
Figure 17: diagramme représente l'amélioration de la fonction pulmonaire pour chaque médicament utilisé dans le traitement de la mucoviscidose. ....	49
Figure 18: courbe qui représente les réductions des exacerbations pour chaque médicament utilisé dans le traitement de la mucoviscidose.....	49

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les travaux choisis concernant le matériel et méthodes suivi dans le diagnostic de la mucoviscidose.....	13
Tableau 2 : Les données du dépistage néonatal présentées par les travaux choisis.....	16
Tableau 3 : Les données mentionnés concernant le test de la sueur.....	18
Tableau 4 : Les données concernant l'identification d'une mutation du gène CFTR .....	21
Tableau 5 : les travaux choisis concernant les matériels et méthodes suivi dans la prise en charge de la mucoviscidose .....	22
Tableau 6: Principaux antibiotiques de <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles à la méticilline utilisés dans le traitement de la mucoviscidose. ....	25
Tableau 7: Principaux antibiotiques de <i>Staphylococcus aureus</i> résistante à la méticilline utilisés dans le traitement de la mucoviscidose. ....	26
Tableau 8: Principaux antibiotiques Active sur Haemophilus influenza dans le traitement de la mucoviscidose.....	27
Tableau 9: Principaux antibiotiques Active sur Le traitement de la primocolonisation de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	28
Tableau 10: Principaux antibiotiques Active sur Le traitement de l'infection chronique de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	29
Tableau 11: Études cliniques - KALYDECO ®.....	36
Tableau 12: les principaux résultats de la pancréatine pour l'amélioration de la vie des patients atteint la mucoviscidose. ....	46

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AUDC** : L'acide ursodésoxycholique

**CFTC** : Cellules fœtales trophoblastiques circulantes

**CFTR** : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

(Régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose)

**CFSPID** : Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID)

(Dépistage de mucoviscidose positif, diagnostic non concluant (CFSPID))

**CRCM** : Le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

**CRMS**:Cystic Fibrosis Related Metabolic Syndrome

(Syndrome métabolique lié à la fibrose kystique)

**DNN** : Dépistage néonatal de la mucoviscidose

**ECBC** : Examen cytobactériologie des crachats

**ENaC** : Epithelial Sodium Channel

**HGVS** : Human Genome Variation Society

**OMS** : organisation mondiale de la santé

**PAP** : Protéine associée à la pancréatite

**PCR** : Polymerase chain reaction

**TIR** : La trypsine immunoréactive

**SARM** : Staphylococcus aureus résistants à la méticilline

**SASM** : Staphylococcus aureus sensibles à la méticilline

**VEMS** : Volume expiratoire maximal par seconde

## Introduction

La fibrose kystique ou mucoviscidose est une maladie génétique rare mais sévère qui affecte principalement les systèmes respiratoire et digestif. Il constitue un défi majeur pour les professionnels de la santé, ainsi que pour les patients et leur famille, de le diagnostiquer et de le traiter (Ray *et al.*, 2021).

La mucoviscidose est une maladie potentiellement mortelle causée par des mutations du récepteur transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR) Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, si elle n'est pas traitée, entraîne une malnutrition chronique, des lésions pulmonaires et d'autres problèmes de santé (Munck et Roussey, 2008).

Cependant, le type de la mutation génétique et des facteurs environnementaux, l'expression clinique de la mucoviscidose peut être très variable d'un individu à l'autre. La mucoviscidose est donc diagnostiquée par une combinaison de symptômes cliniques, de tests de fonction pulmonaire, d'analyses génétiques et de marqueurs biochimiques (Loumi *et al.*, 2008).

Des avancées majeures ont été accomplies au cours des dernières décennies dans la compréhension de la mucoviscidose, en particulier dans le domaine du diagnostic précoce et de la thérapeutique. Toutefois, même avec ces progrès, la maladie demeure incurable et demande une gestion complexe et pluridisciplinaire tout au long de la vie du patient (Botti *et al.*, 2021).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité des différentes méthodes de diagnostic de la mucoviscidose, analyser les traitements actuelles et émergents pour déterminer ceux qui offrent les meilleurs résultats et de proposer des recommandations pour améliorer les pratiques clinique et les soins aux patients.

**Première partie :**  
**La bibliographie**

**Chapitre I**

**Généralités sur la**

**Mucoviscidose**

### **I.1. Historique**

Selon les études, la maladie a son origine à la frontière entre la Turquie et l'Irak. La découverte de la maladie remonte à environ 5 000 ans. La mucoviscidose s'est répandue vers l'ouest au cours des siècles, pour s'étendre à l'ensemble de l'Europe, de l'Amérique du Nord et de l'Australie. En France, la maladie est mentionnée dans la littérature et on peut trouver des contes du XVII<sup>e</sup> siècle qui racontent l'histoire des enfants et du "Baiser Salé". Malheur à l'enfant qui ressent une saveur salée lorsqu'on lui donne un baiser sur le front, on lui a imposé un destin et ils vont bientôt mourir. En 1606, Juan Alonzo y de Los Ruyzes de Fontecha, un médecin espagnol de l'époque de l'Inquisition, décrit pour la première fois un patient atteint de mucoviscidose et rapporte l'anomalie fonctionnelle la plus connue de la mucoviscidose : l'anomalie fonctionnelle de l'échange ionique transépithélial, ce qui entraîne la production d'une sueur salée non normale. La plus ancienne description médicale remonte à 1595. (Sediki,2015) .

### **I.2. Définition**

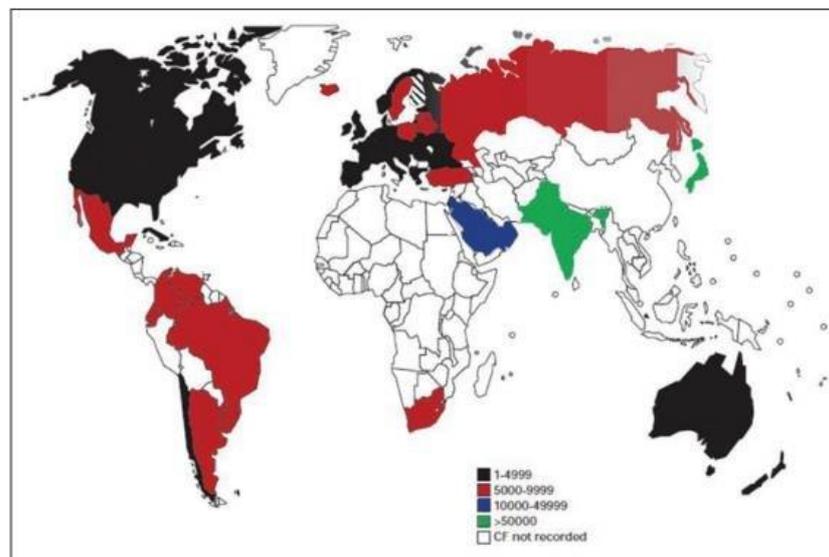
La mucoviscidose est la maladie génétique héréditaire la plus courante son nom est dérivé en deux termes (Mucos + Viscosité = MUCOVISCIDOSE).Le mucus est normalement produit par le corps de chacun d'entre nous. Les cellules de revêtement des organes creux, tels que les bronches, le tube digestif, les canaux du pancréas ou les canaux biliaires du foie, produisent cette sécrétion.La maladie est causée par une altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) qui est responsable de la fluidité de ce mucus.Dans cette situation, le mucus est de manière anormalement épaisse et collante, ce qui entraîne une hausse de sa viscosité.

Les organes concernés seront obstrués par cette fluidité, ce qui entraînera une obstruction des canaux et une accumulation dans les voies respiratoires et digestives.

### **I.3. Épidémiologie**

La mucoviscidose affecte environ 90 000 patients à travers le monde, dont 7100 en France. L'incidence de cette maladie est estimée à environ 1/3500 naissances en Europe et 1/4700 en France. La maladie affecte beaucoup moins l'Afrique et l'Asie. L'existence de registres nationaux facilite le suivi de la population de patients atteints de mucoviscidose et a montré une amélioration constante de l'espérance de vie liée à un vieillissement de la population. En 2017, le nombre d'adultes et de patients âgés de plus de 40 ans est de 56 % dans

le registre français. Le taux brut de mortalité est de 8 ‰ en 2017, contre 12 ‰ en 2007. Environ 2,5 millions de personnes hétérozygotes sont en bonne santé en France. En 2016, 6707 cas de forme typique ont été recensés dans le registre de la mucoviscidose, avec une prévalence fluctuante selon les régions : un cas sur 2500 dans le Nord-Ouest, un cas sur 10 000 dans le Sud-Est ; Les conditions d'accès aux soins ont un impact sur l'espérance de vie des patients et elle augmente avec l'amélioration de la prise en charge, notamment en ce qui concerne la nutrition et la respiration. En France, l'âge moyen de décès est de 31,8 ans en 2016. L'espérance de vie à la naissance étant supérieure à 50 ans, il est donc logique que le nombre de patients adultes dépasse aujourd'hui le nombre de patients nourrissons. (Sediki, 2015)



**Figure 1** :Taux d'incidence annuelle mondiale de la mucoviscidose, exprimé en nombre de naissances d'enfants sains pour une naissance d'enfant atteint. Données d'organisation Mondiale de la Santé (OMS)

La maladie a une variété des symptômes on peut les citer comme suite :

#### **I.4. Les manifestations cliniques**

Les symptômes cliniques varient d'un individu à l'autre en fonction de l'âge du patient ,l'échographie permet d'observer les manifestations cliniques chez les enfants en période prénatale, avec une stagnation des selles chez le fœtus entraînant une expansion de l'intestin, d'autres manifestations peuvent se manifester, par exemple jusqu'à 5 ans au niveau respiratoire, le patient présente et souffre des épisodes fréquents de toux avec bronchite, ainsi que la propagation d'infections bactériennes et autres.

### **I.4.1. Manifestations pulmonaires**

Le pronostic de la maladie est influencé par l'atteinte respiratoire. Responsable 90 % des morts des patients. De manière directe ou indirecte, elle est causée par la diminution des fonctions de la protéine CFTR dans les cellules du tractus respiratoire. Les changements dans la composition et la rhéologie des sécrétions qui en découlent sont liés à une inflammation bronchique précoce et constitutive. Cela entraîne une bronchopathie obstructive chronique, ce qui entraîne des dilatations des bronches, un emphysème avec destruction du parenchyme et enfin une insuffisance respiratoire chronique et mortelle. (Sermet-Gaudelus *et al.*, 2006) ; Les symptômes non spécifiques caractérisés par une toux chronique et visqueuse. Cependant, ces symptômes respiratoires sont très différents, en particulier en fonction de l'âge (Hubert, 2017).

### **I.4.2. Manifestations digestives**

Les symptômes digestifs les plus précoces chez le nouveau-né mucoviscidosique sont l'iléus méconial. Il est accompagné de vomissements bilieux et d'une sensation de ballonnement. Le syndrome d'obstruction intestinale distale peut se manifester chez certains patients à un âge plus avancé. C'est une obstruction intestinale épisodique partielle ou complète (Hubert, 2017). L'insuffisance pancréatique exocrine peut entraîner le diabète, la fibrose interstitielle, la stéatorrhée, ainsi qu'une altération de la croissance due à une malabsorption des graisses ; Les lésions hépatobiliaire peuvent se transformer en polyarthrite rhumatoïde biliaire chez les adolescents atteints de mucoviscidose et chez les adultes. (Fajac et martin, 2021).

### **I.4.3. Manifestations génitales**

L'infertilité est estimée à 98 % des hommes atteints de mucoviscidose, à cause d'une azoospermie due à une atrésie ou à l'absence des canaux déférents et à l'absence ou à la dilatation des vésicules séminales. La morphologie de l'appareil génital n'est pas altérée chez la femme, mais la fertilité est réduite par l'épaississement de la glaire cervicale ; la grossesse est envisageable, mais les recommandations varient en fonction de l'état respiratoire et de la nutrition. (Fajac, 2021).

Les premières expériences de grossesse étaient décourageantes. Mais en raison des progrès dans le traitement des poumons, d'une gestion agressive des infections avec une plus grande gamme d'antibiotiques et d'une amélioration de la nutrition, les grossesses sont désormais bien tolérées (Sediki, 2015).

**I.4.4. Manifestations endocrines**

Le diabète lié à la mucoviscidose est diagnostiqué chez 7% des adolescents avec une augmentation de la prévalence à l'âge adulte. La régulation à normale de la diminution hormonale peut être responsable d'un retard de croissance linéaire (Sediki , 2015).

**I.4.5. Manifestations musculo-squelettiques**

Les personnes atteintes de mucoviscidose peuvent être confrontées à l'hippocratisme digital, une déformation des doigts et des ongles causés par diverses maladies respiratoires chroniques. Une ostéoarthropathie hypertrophique peut se manifester chez environ 15 % des patients, touchant la partie distale du fémur, du tibia, du péroné, du radius et de l'humérus. Selon une étude, 23,5% des adultes atteints de mucoviscidose sont atteints d'ostéoporose, tandis que 40% sont atteints d'ostéopénie ; Une carence en vitamine D, un diabète insulino-dépendant, une faible masse corporelle et une transplantation pulmonaire sont les principales causes de cette perte de densité (Sediki , 2015).

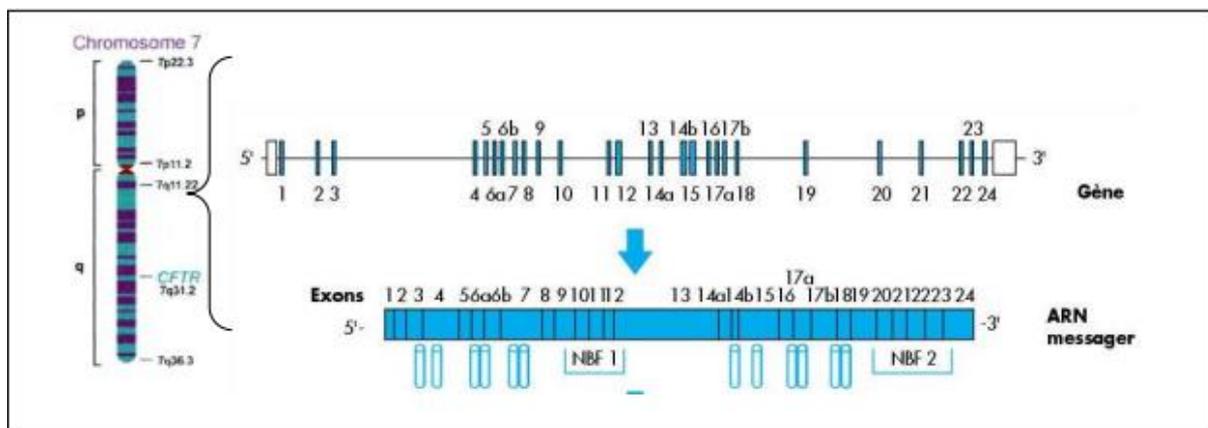
**Chapitre II**

**Génétique de la**

**Mucoviscidose**

### II.1. Structure de gène

Le gène CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) est localisé en 7q31.2 sur le chromosome 7 et possède 27 exons, dont les numéros sont généralement de 1 à 24 (exons dédoublés : 6a et 6b, 14a et 14b, 17a et 17b). Le gène CFTR est désigné par deux nomenclatures : la nomenclature traditionnelle (ancienne, avec des exons numérotés de 1 à 24) et la nomenclature HGVS (Human Genome Variation Society). Il mesure 190kb et se transforme en un ARNm de 6,5 Kb, dont 4,4Kb contiennent le code d'une glycoprotéine contenant 1480 acides aminés. Dans la membrane apicale des cellules épithéliales, ce canal est composé de chlorure (Sediki, 2015)

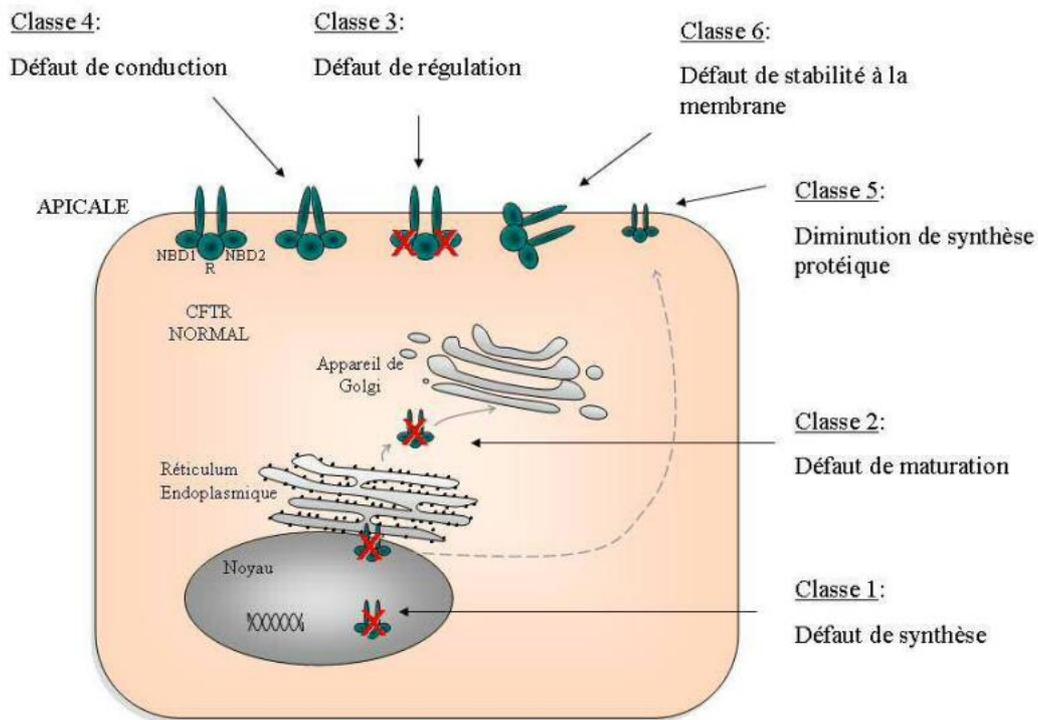


**Figure 2:** Schéma représentant l'organisation du gène CFTR adapté d'après (Sediki, 2015)

Lorsque le gène est altéré, il provoque la mucoviscidose. Jusqu'à présent, 1965 modifications ont été rapportées.

## II.2. Les classes des mutations de la mucoviscidose

Plusieurs catégories de mutations du gène CFTR sont présentes, chacune ayant un effet particulier sur la fonction de la protéine CFTR et, par conséquent, sur la gravité et la manifestation clinique de la mucoviscidose. Voici une figure qui représente un résumé des catégories principales de mutations :



**Figure 3:** Classes de mutation du CFTR avec dysfonctionnement résultant du canal -chlorure (Sausseureau, 2013)

**Deuxième partie :**  
**Partie de synthèse sur**  
**les travaux scientifiques**  
**choisis**

# **Chapitre III**

## **Matériels et méthodes**

### Chapitre III : Matériels et méthodes

Avant le départ dans notre synthèse il est bien de vous informer que notre travail dérive en deux parties : le diagnostic puis la prise en charge de la mucoviscidose.

#### III.1. Matériels et méthodes concernant le diagnostic de la mucoviscidose

**Tableau 1** : Les travaux choisis concernant le matériel et méthodes suivi dans le diagnostic de la mucoviscidose.

Articles	Auteurs	Le titre	Le diagnostic mentionné
Article 01	<b>Storni <i>et al.</i>, (2001)</b>	Diagnostic de la mucoviscidose	Le test de sueur : Technique de Gibson et Cooke : <ul style="list-style-type: none"> <li>• La méthode de la référence</li> <li>• Méthodes semi quantitatives</li> <li>• Méthodes qualitatives</li> </ul>
Article 02	<b>Lenoir <i>et al.</i>, (2001)</b>	La mucoviscidose en 2001 : Le dépistage et la pharmacologie du CFTR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dépistage et la pharmacologie du CFTR</li> </ul>
Article 03	<b>Roussey <i>et al.</i>, (2007)</b>	Le programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose : Mise en place et organisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dépistage néonatale</li> </ul>
Article 04	<b>Loumi <i>et al.</i>, (2008)</b>	CFTR mutations in the Algerian population	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composition de l'échantillon</li> <li>• Analyse des mutations</li> <li>• Séquençage automatique de l'ADN</li> </ul>
Article 05	<b>Hirsch <i>et al.</i>, (2008)</b>	MRI of the lungs in children	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conditions générales pour l'imagerie du poumon</li> </ul>
Article 06	<b>Yahia et Naimi, (2009)</b>	Diagnostic physiopathologie et	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de la sueur</li> </ul>

		génétique de la mucoviscidose d'une population infantile de l'EST et du SUD Algérien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocole d'analyse génétique des mutations CFTR</li> </ul>
Article 07	<b>Hubert, (2017)</b>	Mucoviscidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépistage néonatal</li> <li>• Bactériologie</li> </ul>
Article 08	<b>Boëlle <i>et al.</i>, (2018)</b>	Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence cumulative de la CFLD et facteurs de risques</li> <li>• Cfld sévère et les facteurs de risque</li> <li>• Traitement par UDCA</li> </ul>
Article 09	<b>Sermet-Gaudelus <i>et al.</i>, (2019)</b>	Mucoviscidose : physiopathologie, Génétique, aspects cliniques et thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic de l'infection bronchopulmonaire « ECBC »</li> <li>• Dépistage néonatale</li> </ul>
Article 10	<b>Ooi <i>et al.</i>, (2019)</b>	Immunoreactivetrypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dépistage néonatal</li> </ul>
Article 11	<b>Olszowiec-Chlebna <i>et al.</i>, (2021)</b>	Impact of newborn screening for cystic fibrosis on clinical outcomes of pediatric patients: 10 years' experience in Lodz Voivodship	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dépistage néonatal</li> </ul>

Article 12	<b>Botti <i>et al.</i>, (2021)</b>	Cystic fibrosis in Tuscany: evolution of newborn screening strategies over time to  The present	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le dépistage néonatal</li> <li>• Les dépistages néonataux, le les vrais positifs (TP), les faux positifs (FP), les vrais, les négatifs (TN), les faux négatifs (FN) et les CF nouveau-né atteint d'iléus méconial.</li> <li>• Le test de la sueur</li> </ul>
Article 13	<b>Ray <i>et al.</i>, (2021)</b>	Soft, skin-interfaced sweat stickers for cystic fibrosis  Diagnosis and management	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le test de la sueur</li> </ul>
Article 14	<b>Mathiapparanam <i>et al.</i>, (2023)</b>	Rapid chloride and bicarbonate determination by capillary  electrophoresis for confirmatory testing of cystic fibrosis infants with  Volume-limited sweat specimens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le test de la sueur</li> </ul>
Article 15	<b>Motta <i>et al.</i>, (2024)</b>	Comparative microbiome analysis in cystic  fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de la sueur</li> <li>• Fibrose kystique et broncheectasie non mucoviscidose influencer la diversité du microbiote dans les crachats</li> </ul>

Afin de diagnostiquer la mucoviscidose les patients vont passer sur des différentes étapes : le diagnostic clinique et le diagnostic paraclinique.

### III.1.1. Le diagnostic clinique

Selon Yahia et Naimi, (2009) et Loumi *et al.*, (2008) ont tous mentionnés que le diagnostic clinique se baser sur les symptômes qu'ont été mentionnés dans le premier chapitre, Ils ont confirmé que le diagnostic repose sur une association de tests qui permettent de repérer les anomalies génétiques responsables de la maladie et par des évaluations cliniques permettant de repérer les symptômes spécifiques. Toutefois, il peut parfois être difficile de poser un diagnostic de certitude. En raison de la variété des symptômes cliniques et de l'expression génétique variable de la maladie.

D'autre part, Roussey *et al.*, (2007) et Storni *et al.*,(2001) ont confirmé que les complications respiratoires fréquent et les problèmes nutritionnels ne sont pas faciles à mesurer. Toutefois, il est nécessaire d'attirer l'attention sur la mucoviscidose en présence d'un iléus méconial chez un nourrisson, d'une saveur anormalement salée de la peau, d'une stéatorrhée, d'un retard staturo-pondéral, d'infections chroniques avec une hypersécrétion bronchique, d'une toux chronique, d'une atteinte hépatique avec ictère ou d'un rétrécissement rectal.

### III.1.2. Le diagnostic paraclinique

Selon l'étude de Hubert, (2017) et Sermet-Gaudelus *et al.*, (2019), le diagnostic paraclinique de la mucoviscidose repose sur plusieurs techniques, éléments et étapes qui confirment cette maladie :

#### III.1.2.1. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose

L'objectif principal du dépistage néonatal de la mucoviscidose est d'identifier rapidement les nourrissons atteints de la maladie, il comprend une série de tests standardisés effectués peu après la naissance, qui peuvent varier en fonction des régions et des pays.

Le tableau suivant représente une variation des méthodes et des données sélectionnées et adaptées par les études choisies.

**Tableau 2 :** Les données du dépistage néonatal présentées par les travaux choisis

L'étude	Données présentées	Région	Objectif de recherche
---------	--------------------	--------	-----------------------

<b>Ooi et al., (2019)</b>	Échantillons analysés au niveau TIR	Vérone, en Italie, et dans cinq provinces canadiennes (Ontario, Colombie-Britannique, Alberta, Saskatchewan et Nouvelle-Écosse).	Identifier les enfants positifs au DNN et les orienter vers un centre CF
<b>Olszowiec-Chlebna et al., (2021)</b>	Données intermédiaires pour juin 2007 - avril 2016	Pologne (voïvodie de Lodz)	Comparaison des données de dépistage dans différentes régions et évaluations cliniques des bébés
<b>Botti et al.,(2021)</b>	Résultats de 34 années (1984-2018) de CF NBS	Toscane	Analyser la précision, la spécificité et les valeurs prédictives des tests, en particulier l'ADN dans le DNN
<b>Botti et al., (2021)</b>	(Analyse détaillée en 2011)	Toscane	Examiner l'impact de l'analyse ADN sur la précision du dépistage.

D'après Lenoir *et al.*, (2001), le dépistage néonatal est un test non spécifique qui vise à détecter la mucoviscidose chez des bébés, ce test révèle également cinq d'autres maladies dangereuses. Ce test précoce facilite la constitution d'un traitement et réduit les complications liées à la maladie. Il s'agit d'un test de trypsine immuno- réactive (TIR) effectué sur le sang prélevé le troisième jour après la naissance (J3) du nourrisson et déposé sur une feuille de carton., il est nécessaire d'obtenir le consentement des parents, écrit au dos du carton.

Lorsque cette substance (TIR) est présente en grande quantité dans le sang de l'enfant, il est essentiel de procéder à une deuxième étape afin de déterminer si l'enfant présente un risque de développer une mucoviscidose.

Aussi, Ooi *et al.*, (2019),Olszowiec-Chlebna *et al.*, (2021),Botti *et al.*,(2021), ont fait ce test sur des différents échantillons mentionnés comme suite :

Ooi *et al.*, (2019), les échantillons ont été analysés au niveau TIR en utilisant la méthode Auto DELFIA (Perkin-Elmer Health Sciences, Boston, USA). Cette méthode est basée sur la

détection de la fluorescence émise par un marqueur fluorescent lorsqu'il est excité par une lumière spécifique. Dans le diagnostic de la mucoviscidose, des anticorps spécifiques du TIR sont utilisés pour détecter la trypsine dans les échantillons de sang.

Olszowiec-Chlebna *et al.*, (2021) ont indiqué que le test se fait dans 5 provinces canadiennes et à Vérone, en Italie, les données présentées intermédiaires pour la période de juin 2007 à avril 2016.

D'après Botti *et al.*, (2021), l'objectif de la recherche consiste à exposer de manière rétrospective les résultats de 34 années (1984-2018) de CF NBS.

Analyser la précision et les valeurs prédictives des tests. Plus précisément, ils ont examiné l'effet de l'incorporation de l'analyse moléculaire de l'ADN dans le DNN dans une région à forte diversité allélique, telle que la Toscane.

Lorsque les chercheurs ont constaté une réaction positive lors de la mesure de la trypsine immun réactive (TIR), ils ont immédiatement procédé au deuxième test du diagnostic, soit le test de sueur ou le test de confirmation.

### III.1.2.2. Le test de Sueur

Le test de la Sueur est une procédure diagnostique clé pour la mucoviscidose, relativement simple à réaliser en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. En combinaison avec d'autres tests, tel le dépistage néonatal. Le test de la sueur joue un rôle essentiel dans la détection précoce et la prise en charge de la mucoviscidose.

Le tableau suivant représente les données mentionnées dans les travaux choisis concernant le test de la sueur

**Tableau 3** : Les données mentionnés concernant le test de la sueur.

L'étude	Donnés présenté	Région
Storni <i>et al.</i> , (2001)	Méthode de Gibson et Cooke est adaptée par les auteurs	France
Yahia et Naimi, (2009)	Méthode de test de la sueur de Gibson et Cooke	Denmark /Turquie

Ray <i>et al.</i> , (2021)	Méthode de test de la sueur de Gibson et Cooke	Les États-Unis
Mathiakaranam <i>et al.</i> , (2023)	Test de la sueur qui a été standardisé par la pilocarpine	Canada
Motta <i>et al.</i> , (2024)	Test de la sueur donné par un taux de chlorure > 60 mmol/L	Brésil

Selon Storni *et al.*, (2001) ;Yahia et Naimi, (2009) et Ray *et al.*, (2021), le test de la sueur est basé sur la technique de **Gibson et Cooke** qui était connue par la méthode de référence, les auteurs dans ces articles ont dérivé le test de la sueur en différentes méthodes et ils ont mentionnés la technique en détail on peut le résumer comme suite :

Les enfants souffrant de la mucoviscidose ont en effet tendance à perdre plus de chlore et de sodium par leur transpiration. Grâce à cette analyse, il est possible d'évaluer la quantité de chlore présente dans la sueur de l'enfant, ce qui fournit des indices diagnostiques précieux. Il est important de souligner que le test à la sueur est une méthode non invasive, qui ne cause aucune douleur ni dommages à l'enfant. Les étapes du test se déroulent comme suivant :

#### **a. Préparation pour une meilleur hydratation et production de sueur**

Pendant les 2 semaines qui précèdent de rendez-vous :

- ✓ Donner régulièrement des liquides à l'enfant pour éviter la déshydratation.
- ✓ Appliquer une crème hydratante sur la peau de l'enfant 24 heures avant le test.
- ✓ N'appliquez pas de crème hydratante ou solaire sur les bras ou les jambes.
- ✓ N'ajoutez pas d'huile ou d'autre produit dans l'eau du bain. N'appliquez pas de poudre sur les bras ou les jambes.(Storni *et al.*,2001)

**Remarque :** Il n'est pas nécessaire d'être à jeun

#### **• Les étapes du test**

Les glandes sudoripares (qui produisent de la sueur) peuvent être stimulées en utilisant deux électrodes fixées soit au bras, soit à la cuisse. Le courant électrique est très léger.

L'enfant peut ressentir de légers picotements après l'application, mais ce test est sans danger et sans douleur. La durée de l'étape de stimulation est d'environ 10 minutes.

Une rougeur peut être observée dans la zone stimulée.

Recueil de la sueur (30 minutes) :

On collecte la sueur en utilisant un collecteur de sueur. Elle est positionnée sur la zone stimulée et maintenue en place avec une bande de « velcro » et de film transparent.

Pendant la séance de transpiration qui dure 30 minutes, l'enfant peut se divertir, manger ou boire.

La sueur est présente dans les petits tubes enroulés par un petit trou au dos du collecteur. Le collecteur est enlevé avec précaution et la sueur est collectée dans un petit récipient pour le dosage du chlore.(Storni *et al.*,2001)



**Figure 4:**Le test de la sueur.

On effectue le dosage du chlore la même journée et on transmet le résultat du test au médecin demandant dans les deux semaines suivantes.

En cas de travail en dehors de l'hôpital, le médecin de l'hôpital a la possibilité de consulter les résultats dans le système informatique du laboratoire le jour suivant.

D'après,Mathiaparanam *et al.*, (2023),Tous les échantillons de sueur ont été analysés chez des nourrissons CF positifs au dépistage après une collecte standardisée de chlorure de sueur stimulée par la pilocarpine dans deux hôpitaux pédiatriques différents, ces échantillons de sueur ont été anonymisés et réétiquetés avec un identifiant de recherche du (McMaster Children's Hospital et du Hospital for SickChildren)afin de protéger la vie privée des patients.

Au total, 53 nourrissons CF présumés/dépistés positifs identifiés via un algorithme à deux niveaux basés sur un trypsinogène immun réactif élevé et un panel de mutations génétiques au NSO ont été recrutés dans cette étude.

Tandis que Motta *et al.*, (2024), indiquent que les personnes atteintes de CF ont été recrutées dans le Clinique ambulatoire de mucoviscidose à l'hôpital de Clinicats de Porto Alègre (HCPA), Brésil.

Dans l'étape suivante on va parler sur le gène CFTR, la mucoviscidose ici s'identifié par l'identification d'aux moins une mutation de ce gène.

### III.1.2.3. L'identification d'une mutation du gène CFTR

La détection d'une mutation du gène CFTR est nécessaire au diagnostic de la mucoviscidose parce que cette protéine est générée par le gène CFTR, qui supervise le transport de chlorures et d'ions dans les cellules épithéliales. Les tests peuvent être effectués à l'aide d'un échantillon de sang ou d'autres matériels biologiques.

Le tableau suivant vise à présenter les données des études choisies dans cette étape de diagnostic.

**Tableau 4 :** Les données concernant l'identification d'une mutation du gène CFTR

L'étude	Méthodes utilisées	Échantillons	Patients
Lenoir <i>et al.</i> , (2001)	PCR (Polymerase Chain Reaction) et séquençage	Sang des différents patients	Non identifié
Loumi <i>et al.</i> , (2008)	PCR pour détecter des mutations courantes ; séquençage,	Sang des enfants, leurs parents ADN génomique prélevé des leucocytes du sang périphérique	16 Patients
Yahia et Naimi, (2009)	Analyse de la séquence codante et des séquences introniques	Échantillons du sang	36 patients

Lenoir *et al.*, (2001) et Yahia et Naimi, (2009) ont utilisé des techniques comme la PCR et le séquençage pour identifier des mutations dans le gène ; et ça se fait par l'extraction de l'ADN à partir du sang des différents patients et puis centrifugé.

L'analyse génétique par PCR (Polymerase Chain Reaction) a été utilisée pour la première fois pour identifier plusieurs des mutations courantes. Il permet de séquencer correctement les deux copies du gène CFTR du patient et, si nécessaire, de diagnostiquer la mucoviscidose

Loumi *et al.*, (2008) ont mentionné que les échantillons de 36 enfants ont été examinés à une analyse de la séquence codante et des séquences introniques telles que décrites.

D'un autre côté, Les enfants concernés, leurs parents ont été soumis à des prélèvements sanguins. Selon la norme, l'ADN génomique a été prélevé des leucocytes du sang périphérique.

#### III.1.2.4 L'ECBC

D'après Sermet-Gaudelus *et al.*, (2019), L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) est l'étude des crachats (expectorations) d'un individu atteint d'une infection respiratoire pour identifier les bactéries colonisées.

D'après Motta *et al.*, (2024), l'examen a été réalisé sur 13 patients atteints de mucoviscidose, Ils ont collecté les crachats utilisant la kinésithérapie qui doit être effectuée après le lavement des dents et le rinçage de la bouche avec une solution antiseptique diluée pour éviter la contamination des crachats par les bactéries.

### III.2 Le matériel et méthode concernant la prise en charge de la mucoviscidose

**Tableau 5** : les travaux choisis concernant les matériels et méthodes suivis dans la prise en charge de la mucoviscidose

Thèse	Le titre	Les auteurs	La prise en charge mentionnés
Thèse de doctorat 1	La mucoviscidose : traitements actuels et perspectives thérapeutiques	Norman et Boucherle, (2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La Prise en charge respiratoire et digestive</li> <li>• Perspectives thérapeutiques</li> </ul>

<b>Thèse de doctorat 2</b>	Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy	<b>Brepson, (2010)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prise en charge respiratoire</li> <li>• La prise en charge digestive</li> </ul>
<b>Thèse de doctorat 3</b>	Etude génétique de la mucoviscidose dans un échantillon de la population Algérienne	<b>Sediki, (2015)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prise en charge digestive</li> <li>• La prise en charge respiratoire</li> <li>• Les Nouvelle thérapies</li> </ul>
<b>Thèse de doctorat 4</b>	Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge symptomatique aux nouvelles thérapeutiques	<b>LACOMBE, (2016)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en charge de la sphère respiratoire</li> <li>• La prise en charge de la sphère digestive</li> <li>• La nutrition</li> <li>• Les nouvelles thérapeutiques</li> </ul>
<b>Thèse de doctorat 5</b>	Suivi de patients atteints de mucoviscidose : création d'un outil pour l'équipe officinale.	<b>CORENTIN, (2017)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en charge de la sphère respiratoire</li> <li>• Prise en charge de la sphère digestive</li> <li>• Thérapeutiques visant le gène CFTR ou la protéine CFTR</li> <li>• Greffe</li> </ul>

<p><b>Thèse de doctorat 6</b></p>	<p>Microbiome et inflammation pulmonaires et digestifs dans la mucoviscidose : Approches physiopathologiques et thérapeutiques</p>	<p><b>ENAUD, (2021)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise en charge de la mucoviscidose</li> <li>• Les modulateurs de la protéine CFTR</li> </ul>
<p><b>Thèse de doctorat 7</b></p>	<p>De la découverte des maladies rares au traitement des malades : exemple concret de la mucoviscidose</p>	<p><b>GAMET, (2023)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prise en charge de la maladie</li> <li>• Les nouvelles thérapeutiques</li> </ul>
<p><b>Thèse de doctorat 8</b></p>	<p>La thérapie protéique et les modulateurs du canal CFTR : Une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose</p>	<p><b>FALCHETTI, (2024)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prise de charge respiratoire</li> <li>• Prise en charge digestif et nutritionnelle</li> <li>• Les nouveaux traitements de la mucoviscidose</li> </ul>

### III.2.1. La prise en charge respiratoire

La mucoviscidose peut causer une diverse colonisation des différentes bactéries et plusieurs problèmes au niveau respiratoire ; Ci pourquoi les chercheurs ont essayé plusieurs thérapies afin de soulager ces problèmes, on les cite comme suite

#### III.2.1.1. L'antibiothérapie

Dans le cas de la mucoviscidose, l'antibiothérapie constitue un outil important pour contrôler les infections pulmonaires dues à différentes espèces pathogènes, notamment *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et d'autres bactéries opportunistes. Selon la majorité des études.

#### A. Les antibiotiques actifs sur *Staphylococcus aureus* :

On distingue deux souches : sensibles à la méticilline (SASM), les plus courantes, et des souches résistantes à la méticilline (SARM), parfois difficiles à traiter et dont la prévalence augmente.

##### ➤ SASM :

Les Principaux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline utilisés dans le traitement de la mucoviscidose mené dans le tableau suivant :

**Tableau 6:** Principaux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline utilisés dans le traitement de la mucoviscidose.

Les études	L'antibiotique	Posologie	Nombres de prises par jour	Voie d'administration
Norman et Boucherle, (2005) Brepson, (2010)	Amoxicilline + acide clavulanique	80 mg (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2 à 3	<i>Per os</i>
Sediki, (2015) Lacombe, (2016)	Céfalexine	50 mg (E) 100 mg (A)	3	<i>Per os</i>

Corentin, (2017)		30 mg (E)		
Falchetti, (2024)	Ciprofloxacine	Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2 à 3	<i>Per os</i>
	Rifampicine	Maxi 20 mg (A)	2	<i>Per os</i>
	L'acide fusidique FUCIDINE	15 mg/j (E) 20 à 30 mg/j (A)	2 à 3	<i>Per os</i>
	Amikacine	20 à 30 maxi 20 mg/kg/j (A)	1 à 3	IV

(A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant. (IV) : intraveineuse

Les études restantes n'ont pas mentionné les antibiotiques.

➤ **SARM :**

Les Principaux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline utilisés dans le traitement de la mucoviscidose mené dans le tableau suivant :

**Tableau 7:** Principaux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline utilisés dans le traitement de la mucoviscidose.

Les études	L'antibiotique	Posologie	Nombres de prises par jour	Voie d'administration
Norman et Boucherle, (2005) Brepson, (2010) Sediki, (2015)	La vancomycine et la téicoplanine (TARGOCID®)	Nm	Nm	Sont réservés au milieu hospitalier
Lacombe, (2016) Corentin, (2017) Falchetti, (2024)	Linézolide (ZYVOXID®)	1 200 mg/j (> 18 ans)	2	IV
	Vancomycine	40 mg (E) 2 000 mg/j (A)	4	Nm

	La pristinamycine (PYOSTACINE®)	50 mg (E) 250-500 mg (A)	Nm	Nm
--	------------------------------------	--------------------------------	----	----

(A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant. (Nm) : non mentionné (IV) : intraveineuse

Les études restantes n'ont pas mentionné les antibiotiques.

### B. Les antibiotiques actifs sur *Haemophilus influenza* :

Selon les études voici les antibiotiques les plus utilisés pour traiter *Haemophilus influenza* :

**Tableau 8:** Principaux antibiotiques Active sur *Haemophilus influenza* dans le traitement de la mucoviscidose

Les études	L'antibiotique	Posologie	Nombres de prises par jour	Voie d'administration
Brepson, (2010) Sediki, (2015)	• Augmentin®	(E) et (A) 500 mg	2 à 3	Orale
Lacombe, (2016) Corentin, (2017)	• Orelox®	40 mg (E)	Nm	Orale
Falchetti, (2024)	• Céfuroxime(ZI NNAT®)	500 mg (E)	Nm	Orale
	• L'OROKEN®	200 mg (E) (A)	Nm	Orale

(A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant ;(Nm) : non mentionné

En revanche, les autres études n'ont pas cité les antibiotiques.

### C. Les antibiotiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* :

#### ➤ Le traitement de la primo colonisation :

Selon les études voici les antibiotiques les plus utilisés pour traiter la primo colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* :

**Tableau 9:** Principaux antibiotiques Active sur Le traitement de la primocolonisation de *Pseudomonas aeruginosa*

Les études	L'antibiotique	Posologie	Nombres de prises par jour	Voie d'administration
Norman et Boucherle, (2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciprofloxacine</li> </ul>	40 mg/ j (E) 1 à 1,5 g/j (A)	2	<i>Per os</i>
Brepson, (2010) Lacombe, (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colistine (Colimycine®)</li> </ul>	1 à 6 millions d'unités/j	1 à 3	Inhalé
Corentin, (2017) Falchetti, (2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tobramycine (Tobi®) (Si âge &gt; 6 ans)</li> </ul>	600 mg/j	2	Inhalé
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pipéracilline</li> </ul>	300 (E) 200 (A) Maximum 12 g/j (A)	3 à 4	IV

(A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant (IV) : intraveineuse

#### ➤ Le traitement de l'infection chronique :

Voici les Principaux antibiotiques Active sur Le traitement de l'infection chronique de *Pseudomonas aeruginosa* mené dans le tableau suivant :

**Tableau 10:** Principaux antibiotiques Active sur Le traitement de l'infection chronique de *Pseudomonas aeruginosa*

Les études	L'antibiotique	Posologie	Nombres de prises par jour	Voie d'administration
Norman et Boucherle, (2005)	Imipénem (Tiénam®)	75 à 100	3	IV
Brepson, (2010)		Maxi 4 g/j		
Lacombe, (2016)	Fortum®	200 à 300 mg/kg	Nm	Solution injectable
Corentin, (2017)		(E)		
Falchetti, (2024)		9g (A)		
	Ceftazidime	200-250	Nm	IV
		Maxi 12 g/j		

(A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant ; (Nm) : non mentionné (IV) : intraveineuse

### III.2.1.2. Traitement de l'inflammation

#### A. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Chacune des études Norman et Boucherle., (2005) ; Brepson., (2010) ; Sediki., (2015) ; Lacombe., (2016) et Corentin., (2017) ont utilisés l'AINS avec des différentes données sur une population (enfants, adultes, personnes âgées) afin d'éliminer les inflammations apparus chez les patients.

En revanche, les autres études n'ont pas cité le traitement de l'inflammation.

#### B. Les corticoïdes :

La corticothérapie a été réalisé par les études de Norman et Boucherle., (2005) ; Brepson., (2010) ; Sediki., (2015) ; Lacombe., (2016) ; Corentin., (2017) et ont mentionnés que les corticoïdes inhalés sont utilisés pour confirmer s'ils ont un pouvoir anti-inflammatoire. On distingue la bécloметasone, le budésonide, le ciclésone, la fluticasone et la mométasone qu'ont été utilisé par les études.

Les études restantes n'ont pas mentionné l'utilisation de la corticothérapie.

### C. L'Azithromycine :

Brepson, (2010) ;Lacombe,(2016) ; Corentin, (2017) montre que L'Azithromycine ou Zithromax®. Se présente sous la forme de comprimé pelliculé de 250 mg, et 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 à vie.

#### III.2.1.3. L'aérosolthérapie

Dans l'étude de Norman et Boucherle, (2005) ;Brepson, (2010) ; Lacombe,(2016) ; Corentin, (2017) ;Falchetti, (2024), une aérosolthérapie peut agir localement sur les voies respiratoires en fournissant une quantité importante de médicament directement et rapidement à la zone d'action désirée.

L'aérosolthérapie, également appelée aérosolthérapie par nébulisation, implique d'injecter des médicaments en suspension dans un gaz à un patient à l'aide d'un nébuliseur. Il existe plusieurs modèles on distingue :



**Figure 5:** Aérosolthérapie par nébulisation



**Figure 6:** Interfaces de l'aérosolthérapie par nébulisation



**Figure 7:** Nébuliseur pneumatique



**Figure 8:** Nébuliseur à tamis vibrant

#### **III.2.1.4. La kinésithérapie**

Selon toutes les études menées la kinésithérapie respiratoire est réalisée dans des conditions d'hygiène stricte par un kinésithérapeute diplômé ou parfois par la famille, Elle repose sur les méthodes de désencombrement bronchique en modulant le flux expiratoire, telles que le drainage autogène.

Ainsi que Le rythme des séances de la kinésithérapie dépend de l'âge et l'état clinique du patient. Ainsi chez les sujets peu encombrés.

#### **III.2.1.5. La transplantation pulmonaire**

Dans l'étude menée par Norman et Boucherle, (2005) ; Brepson, (2010) ; Corenntin, (2017) ;Falchetti, (2024), montre que L'insuffisance respiratoire chronique est la principale cause de décès des patients atteints de mucoviscidose, avec une destruction progressive des poumons. Les patients souffrant d'insuffisance respiratoire terminale sont souvent traités par transplantation pulmonaire en dernier recours.

Alors que les autres études n'ont pas mentionné la greffe pulmonaire.

#### **III.2.2. Prise en charge digestive**

Le prise en charge digestive de la mucoviscidose est un processus complexe et multiforme visant à améliorer la qualité de vie du patient en améliorant la fonction gastro-intestinale, en prévenant les complications et en assurant une nutrition adéquate.il repose sur des différents médicaments et des soins mentionnées comme suite :

##### **III.2.2.1. Traitement de l'insuffisance pancréatique**

Selon la majorité des études menées chez les patients atteints l'insuffisance pancréatique, il existe un manque d'enzyme pancréatique qu'est responsable de la malabsorption des nutriments, pour traiter cela les patients reçoivent des extraits pancréatiques gastro-protégés. Telle que la pancréatine (Créon) administrés par voie orale lors de chaque repas à vie pour les trois catégories selon le poids et l'âge des patients :

- Chez les Nourrisson 2000 à 4000 UL/120 ml de lait
- Chez les Enfant 10000 UL/kg/repas
- Chez les adolescents et adulte 50 000 à 75 000 UL/repas

Tandis que les restes des études ne mentionné pas ces traitements.

### III.2.2.2 La prise en charge nutritionnelle

Dans les études menées par Brepson, (2010) ;Sediki, (2015) ;Lacombe, (2016) ; Corentin, (2017) ; Falchetti, (2024) montre deux modes de nutrition chez les nourrissons et chez les adultes :

- **Mode d'alimentation des nourrissons dépistés à la naissance :**

Comme pour tous les bébés, il est conseillé d'adopter l'allaitement maternel ou les formules lactées classiques. Ces deux mécanismes d'alimentation devront être enrichis en chlorure de sodium.

- **Alimentation quotidienne :**

Il est nécessaire d'avoir des apports quotidiens supérieurs à ceux de la population générale.

Alors que Chaque patient reçoit une alimentation personnalisée en fonction de son niveau d'insuffisance pancréatique et de son âge.

En revanche, il est essentiel pour tous les patients de prendre des compléments alimentaires et augmenter la consommation d'eau et le chlorure de sodium, de prendre les vitamines liposolubles A, D, E et K, les oligo-éléments tels que le fer, le zinc, le sélénium ou le magnésium sont essentiels dès le diagnostic de la maladie.

Si la dénutrition est grave, on peut utiliser la nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie.

Cependant les autres études, cette prise n'a pas été mentionnée.

### III.2.2.3. Le traitement de diabète

L'insulinothérapie a été recommandés par Norman et Boucherle, (2005) ;Lacombe, (2016) ; Corentin, (2017), pour les patients qui souffrent d'une mauvaise auto-sécrétion d'insuline.

En général, le premier traitement consiste à utiliser un analogue rapide pendant les repas. Tandis que chez certains patients, Il serait possible de suggérer un substitut lent d'insuline ou un traitement par pompe à insuline portable pour une infusion sous cutanée.

Une greffe d'îlots pancréatiques, chez les patients atteints d'un état extrêmement grave avec une diminution de la sécrétion d'insuline endogène.

Cependant les autres études n'ont pas mentionné ce traitement.

### III.2.5. Les nouvelles thérapeutiques

Dans le domaine des thérapies pour la mucoviscidose, la recherche et le développement ont connu des progrès importants au fil du temps. Les patients sont encouragés par ces nouvelles thérapies qui améliorent leur qualité de vie et prolongent leur espérance de vie. On peut les résumés comme suivant :

#### III.2.5.1. Thérapie génique

Sediki, (2015) ; Lacombe, (2016) ; Corentin, (2017) ; Gamet, (2023) ; Falchetti, (2024) montre que Dès 1989, la thérapie génique a été évoquée avec la découverte du gène de la mucoviscidose. L'ADN complémentaire (ADNc), généré par RT-PCR à partir d'ARNm de CFTR normal, doit être introduit dans le génome épithélial bronchique pour être transcrit et traduit. Afin de transmettre le gène normal aux cellules cibles, il est essentiel d'utiliser des vecteurs. On distingue deux catégories de vecteurs : viraux ou artificiels.

La thérapie génique se déroule en quatre étapes :

1. Détection et identification du gène d'intérêt thérapeutique.
2. Création d'un vecteur permettant d'introduire le transgène dans le noyau cellulaire.
3. Administration du vecteur : il existe trois modes d'administration déférente.

**Ex vivo** : on prélève les cellules chez les patients, on les transfère, puis on les réintroduit. On utilise cette méthode pour les cellules qui sont facile à prélever, comme les cellules sanguines.

**In situ** : le vecteur est inséré directement dans le tissu cible, comme dans le cas de la mucoviscidose dans l'épithélium pulmonaire par l'intermédiaire d'un aérosol.

**In vivo** : On injecte le vecteur dans la circulation sanguine générale.

4. Analyse de l'intensité et de la durée de l'expression du transgène et recherche d'éventuels effets indésiables.



**Figure 9:**Principe de la thérapie génique

Légende représente :

1. Insertion d'un gène dans un vecteur.
2. Transfert du vecteur transportant le gène thérapeutique dans la cellule cible.
3. Entrée et transport du gène dans le noyau cellulaire.
4. Transcription de l'ARNm à partir du gène.
5. Traduction de l'ARNm en protéine.
6. Sécrétion, fixation membranaire ou expression cytoplasmique de la protéine.

### III.2.5.2. Thérapie protéique

Selon Normanet Boucherle, (2005) ; Sediki, (2015) ; Lacombe, (2016) ; Corentin, (2017) montrent qu'ils ont utilisé KALYDECO® (Ivacaftor), est un médicament appartient à la classe des potentiateurs, il est disponible en deux formes : Granulés : 25 mg, 50 mg, 75 mg et Comprimés : 75 mg, 150 mg

D'autre part Enaud, (2021) ; Gamet, (2023) ; Falchetti, (2024) ont réalisé une étude représentée dans le tableau suivant :

**Tableau 11:** Études cliniques - KALYDECO ®

Caractéristique	Étude STRIVE	Étude ENVISION
Nombre du patient	161	52
Age	≥ 12 ans	6 à 11 ans
Semaine de traitement	24 semaines	

Les études de Enaud, (2021) ; Gamet, (2023) ; Falchetti, (2024), Le lumacaftor (ORKAMBI ® (Lumacaftor/Ivacaftor)) a été créé sous le nom de VX-809, mais il est maintenant commercialisé sous le nom d'Orkambi® en association avec la molécule ivacaftor. Il existe diverses formes pharmaceutiques et dosages de ce médicament. Orkambi® 100/125 est un médicament qui se présente sous la forme de comprimés pelliculés et de granulés en sachet. Orkambi® 150/188 (lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg) n'est disponible qu'en granulés en sachet et Orkambi® 200/125 (lumacaftor 200 mg + ivacaftor 125 mg) n'est disponible qu'en comprimés pelliculés.

- Symkevi® (Tezacaftor/ Ivacaftor) :

D'après Enaud, (2021) ; Gamet, (2023) ; Falchetti, (2024), le tezacaftor, initialement appelé VX-661, est maintenant commercialisé sous le nom de Symkevi® en association avec la molécule ivacaftor. Il existe des comprimés pelliculés de Symkevi® 50 mg/75 mg (50 mg de tezacaftor + 75 mg d'ivacaftor) et Symkevi® 100 mg/150 mg (100 mg de tezacaftor + 150 mg d'ivacaftor).

Ce pendant les autres études n'ont pas mentionné ce traitement

- Kaftrio® (Ivacaftor/ Tézacaftor/ Eléxacaftor) :

Enaud, (2021) ; Gamet, (2023) ; Falchetti, (2024), montre que l'élexacaftor a été créé sous le nom de VX-445, mais il est maintenant commercialisé sous le nom de Kaftrio® en association avec les molécules ivacaftor et tezacaftor. Cette spécialité est disponible en comprimés pelliculés, sous forme de Kaftrio® 37,5mg /25mg /50mg (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor) et Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor).

Cependant les autres études n'ont pas mentionné ce traitement.

# **Chapitre IV**

## **Résultats Et Discussions**

### **IV.1. Les résultats concernant le diagnostic de la mucoviscidose**

D'après les études et les recherches on peut discuter les différents résultats obtenus concernant le diagnostic de la mucoviscidose comme suivant :

#### **IV.1.1. Concernant le diagnostic clinique**

Selon Yahia et Naimi, (2009), Loumi *et al.*, (2008), Roussey *et al.*, (2007) et Storni *et al.*, (2001), les résultats n'ont pas identifié car ce genre de diagnostic n'a pas un résultat définitif, mais parce qu'il repose principalement sur l'observation des symptômes par contre le 2<sup>ème</sup> genre de diagnostic peut avoir des résultats.

#### **IV.1.2. Concernant le diagnostic paraclinique**

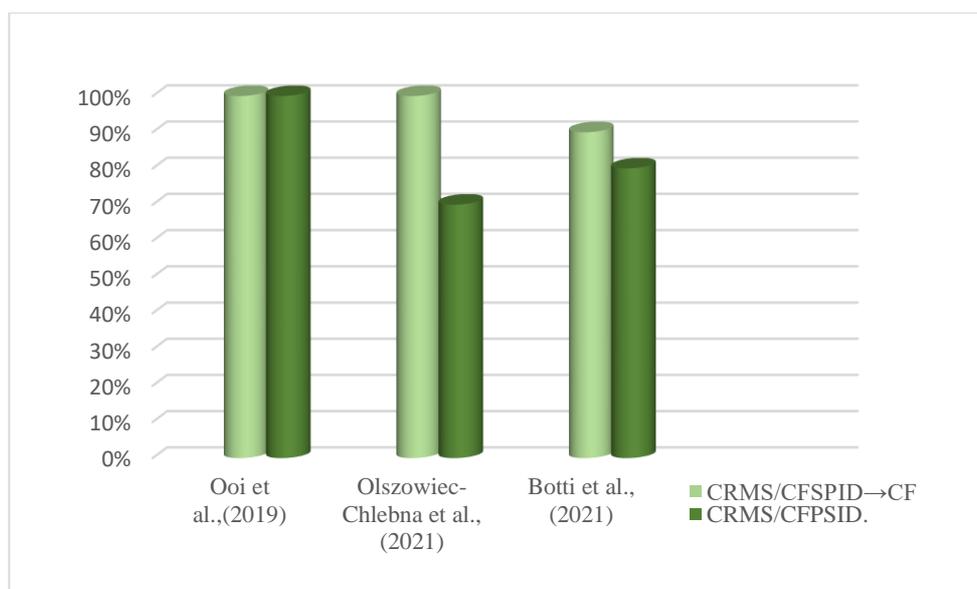
##### **IV.1.2.1. Le dépistage néonatal**

A partir des différentes études, on peut résumer le taux ou le pourcentage de la TIR dans les trois études comme suivant :

D'après Ooi *et al.*, (2019), les concentrations de TIR chez les nourrissons atteints CRMS/CFSPID→CF (Dans le contexte de la fibrose kystique (FK), « CRMS/CFSPID » fait référence au « syndrome métabolique lié au régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR)/dépistage de la FK positif, diagnostic non concluant ». Il s'agit d'une désignation utilisée lorsqu'un test de dépistage néonatal de la mucoviscidose s'avère positif, mais que les tests ultérieurs ne répondent pas à tous les critères diagnostiques de la mucoviscidose). Significativement plus élevé que ceux de CRMS/CFSPID→CRMS/CFSPID.

Dans le cas d'Olszowiec-Chlebna *et al.*, (2021), tous les cas de CFSPID, les résultats confirment que le niveau de la TIR est élevé également comme l'autre étude.

Dans la dernière étude de Boti *et al.*, (2021), toutes les situations ou les sujets atteints de la mucoviscidose ont présenté un niveau élevé de la TIR du dépistage néonatal.



**Figure 10:** le pourcentage de la TIR présenté dans chaque étude

Pour cela on peut discuter que premièrement l'augmentation des pourcentages du TIR est liée au genre de différent diagnostic de CF ou de CRMS/CFSPID→Cf, la patients suspects (sexe /âge /) et la région de l'expérience.

Enfin, dans tous les cas de CFSPID( Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis) , on peut observer qu'il y a une mutation CFTR cela est dû à l'augmentation de la TIR.

#### IV.1.2.2. Concernant le test de la sueur

Le test de la sueur reste un test de certitude après la confirmation de la positivité de l'augmentation du taux de la trypsine immun-réactive, les résultats présentés dans les études choisis étaient discutés comme suivant :

Selon toutes les sources choisis pour ce test on peut confirmer que tous les auteurs ont utilisé le patch sudoral à la pilocarpine.

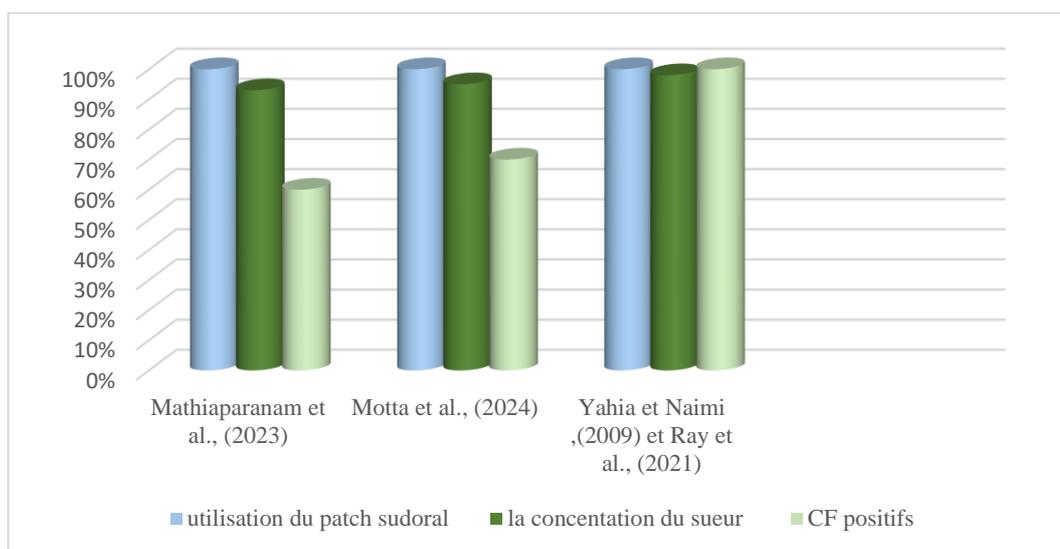
D'après, Mathiapparanam *et al.*, (2023) les enfants testés positif pour la KF a présenté une augmentation significative du chlorure de sueur par rapport aux enfants qui n'ont pas malade de la mucoviscidose.

Ensuite, les niveaux de bicarbonate de sueur ne différaient pas entre les différents groupes CF mesurés (CF confirmée, CF-SPID et CF) ; Cela indique qu'il n'y a aucune relation entre le bicarbonate sudorique et le statutKF .

Selon Motta *et al.*, (2024), l'amélioration a été observable et la quantité de sueur collectée a augmenté par rapport au MSCS.

Ensuite, les tests de population bilatéraux présentent une forte corrélation. La capacité de collecte de sueur à tous les âges est supérieure à celle de MSCS. On a observé des événements QNS dans les groupes pédiatriques et âgés dans MSCS, mais pas dans la sueur.

Yahia et Naimi, (2009) et Ray *et al.*, (2021) ont confirmé que les résultats du diagnostic montrent que toutes les populations testées ont obtenu des résultats positifs, ce qui veut dire la concentration de la sueur est  $\geq 60$  mmol/L.



**Figure 11:** Les pourcentages des données de teste de sueur

On peut discuter les résultats comme suivant :

Le test de sueur qu'il a été effectué à l'aide du patch sudoral à la pilocarpine reste une méthode bien connue pour stimuler la production de sueur et c'est dû à sa facilité d'utilisation et le moins cout.

Aussi, l'augmentation significative du chlorure de sueur chez les enfants testés positifs pour la CF par rapport aux enfants non atteints de mucoviscidose confirme la fiabilité du test de sueur dans le diagnostic de la CF.

L'absence de la différenciation des niveaux de bicarbonate de sueur entre les groupes de CF mesurés laisse entendre qu'il n'existe pas de lien entre le bicarbonate de sueur et le statut de la CF.

### IV.1.2.3. L'identification d'une mutation de gène CFTR

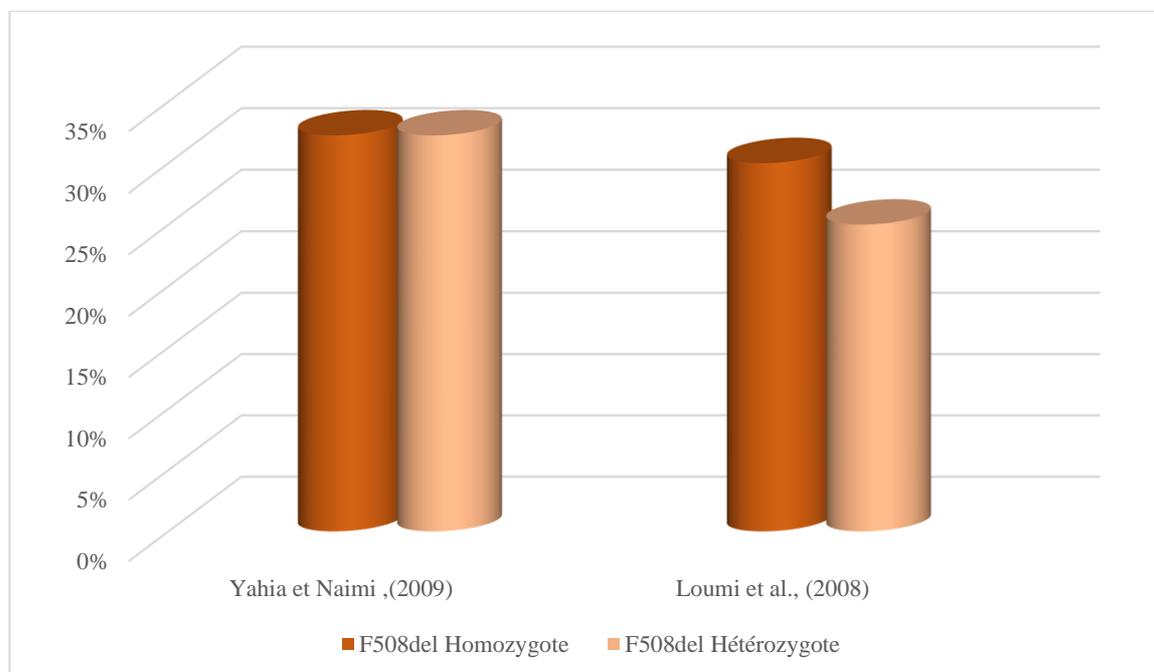
L'étude de Lenoir *et al.*, (2001) n'a pas donné un résultat quantitatif mais ils ont confirmé que la mutation F508Del est la plus dangereuse et la plus nocive sur n'importe qu'elle personne.

Ensuite, F508del présente des problèmes pulmonaires ou dilatation bronchique avec une insuffisance pancréatique et la colonisation de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* qui concerne une bactérie pathogène sur les poumons.

D'après Loumi *et al.*, (2008) et Yahia et Naimi (2009), la mutation F508del était présente chez la majorité des patients. Ensuite, la mutation était chez les deux catégories d'allèles Homozygote et Hétérozygote avec des différents pourcentages.

La population malade présente une atteinte pulmonaire modéré associé à une insuffisance pancréatique notable avec une mauvaise colonisation de *Pseudomonas aeruginosa*.

L'étude montre aussi qu'il y a des autres mutations différentes que F508del mais n'ont pas la même sévérité.

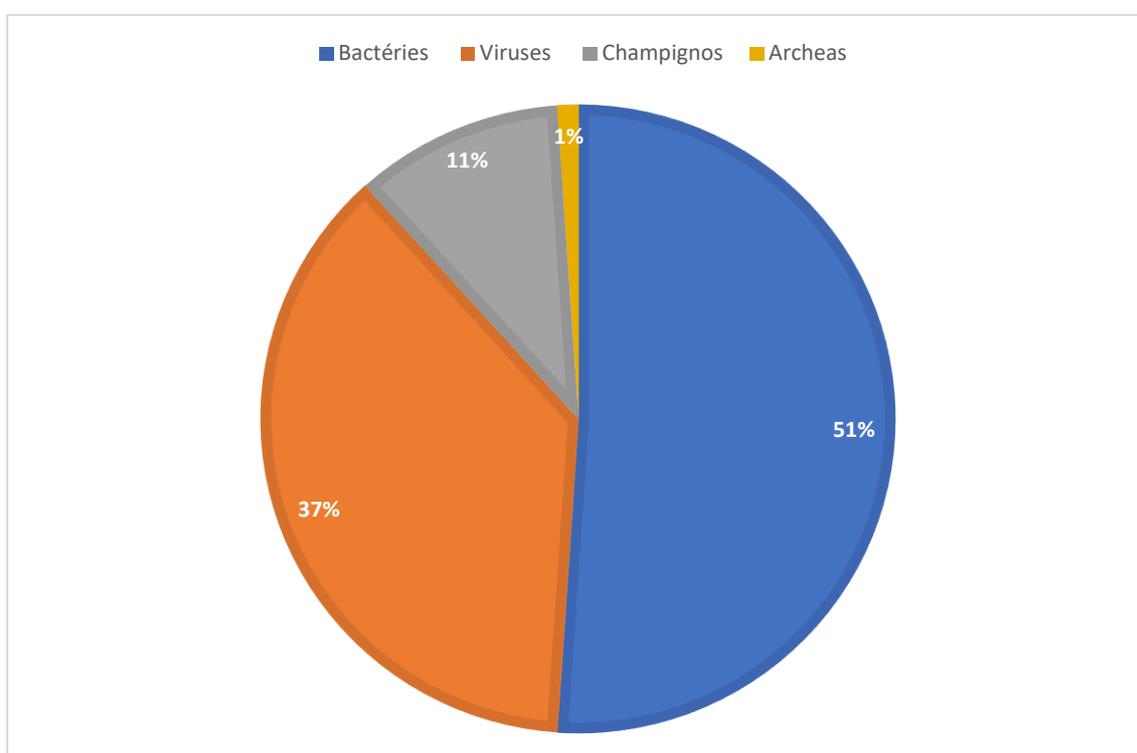


**Figure 12:** Diagramme représente les pourcentages de la mutation présente chez les patients.

D'après ces résultats on peut discuter que la différence entre le pourcentage de cette mutation était à cause de la méthode de diagnostic (utilisation de la PCR/Séquençage) ou autre, ensuite le nombre des patients testés et les échantillons des examens. Enfin, La protéine de la mutation F508del était différent morphologiquement que le CFTR non muté.

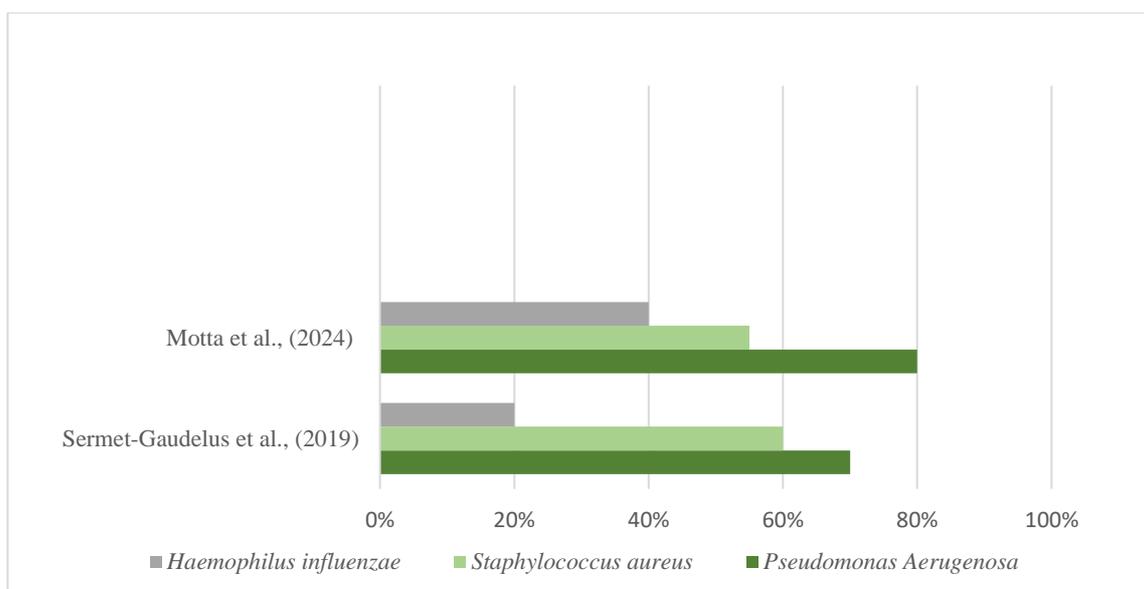
#### IV.1.2.4. Résultat et discussions concernant l'ECBC

Sermet-Gaudelus *et al.*, (2019) et Motta *et al.*, (2024), ont découvert dans les voies respiratoires, une présence persistante des bactéries, virus, champignons et archées, confirmant ainsi que ces germes étaient les principales composantes microbiologiques des poumons et du nez.



**Figure 13:**représente les différents germes présentes dans les études menées.

Dans la cohorte CF, une diversité de bactéries pathogènes appartenant aux genres *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *tHaemophilus influenzaea* été observée. De plus, *Staphylococcus aureus* était particulièrement présent dans le groupe CF, montrant un enrichissement significatif.



**Figure 14:** Les pourcentages des trois bactéries présentes dans les crachats des patients.

D'après ces résultats on peut discuter que les résultats démontrent une forte colonisation de des trois bactéries dans les voies respiratoires des participants à l'étude et mettent en valeur ses importance en tant qu'éléments essentiels du microbiome pulmonaire chez les individus infectés.

Parmi les bactéries identifiées, la prédominance de *Pseudomonas aeruginosa*, qui représente la moitié des mesures purifiées, indique un grave déséquilibre de la flore microbienne des voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. Cela correspond à des maladies chroniques et les infections bactériennes sont souvent difficiles à traiter dans ce contexte.

De plus, l'abondance de *Staphylococcus aureus* dans le groupe CF soulève des préoccupations supplémentaires. *Staphylococcus aureus* est un agent pathogène connu qui peut provoquer des maladies graves chez les patients atteints de mucoviscidose, et son enrichissement dans ce groupe suggère une interaction possible entre différents types de bactéries dans les voies respiratoires.

Le genre *Haemophilus influenzae* était présent dans les deux études mais de pourcentage bas par rapport les deux autres bactéries.

En résumé, le microbiote pulmonaire chez les patients atteints de fibrose (CF) est de mettre en œuvre des mesures efficaces de contrôle de la maladie pour prévenir les complications graves associées aux organismes pathogènes.

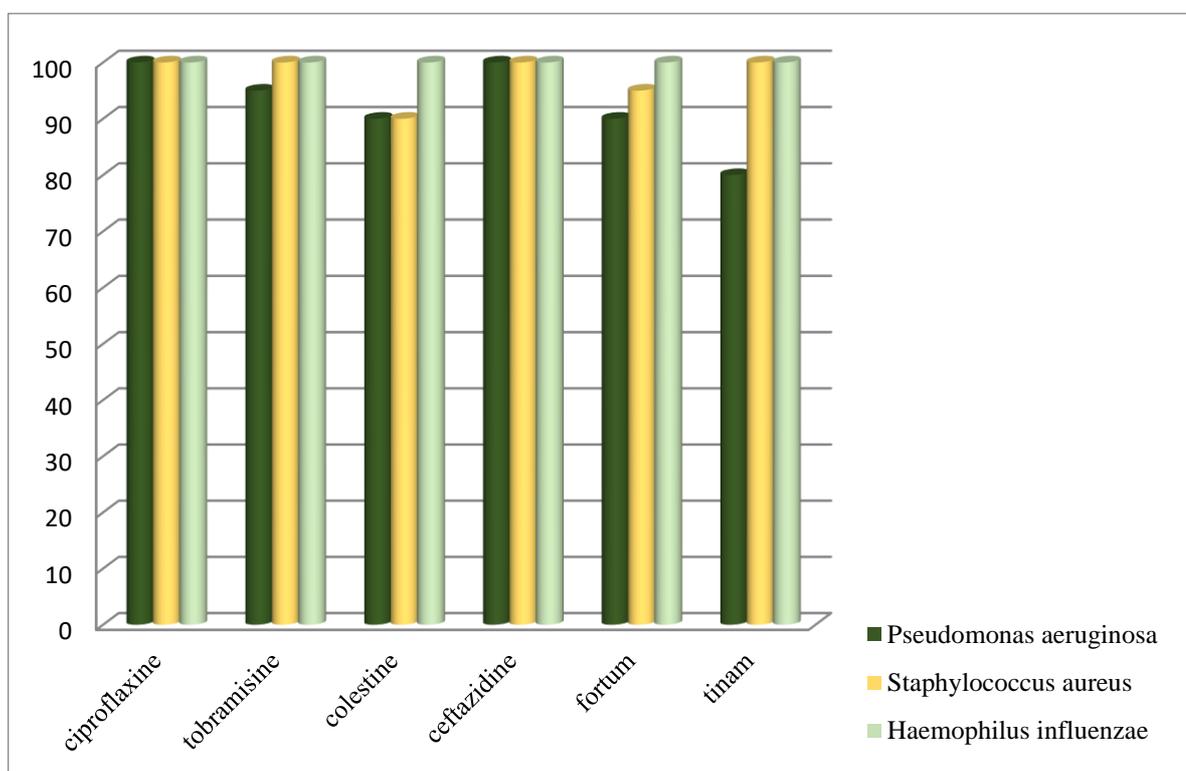
## IV.2. Les résultats et discussion concernant la prise en charge de la mucoviscidose

### IV.2.1. La prise en charge respiratoire

#### IV.2.1.1. L'antibiothérapie

Selon les études mentionnées on distingue trois souches bactériennes *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, et *Haemophilus influenzae* qui apparaît toujours dans les résultats des tests de ECBC.

Voici un diagramme montrant l'efficacité des antibiotiques les plus souvent utilisés contre différentes bactéries couramment associées à la mucoviscidose, selon les résultats de (Normanet Boucherle, 2005 ; Brepson, 2010 ; Sediki, 2015 ; Lacombe, 2016 ; Corentin, 2017 ; Falchetti, 2024).



**Figure 15:** diagramme montrant l'efficacité des antibiotiques contre différentes bactéries.

Pour cela on peut discuter que ce pourcentage montre que chaque bactérie possède son propre antibiotique qui interagit avec elle. Le choix de l'antibiotique dépendra de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité de la souche bactérienne, et l'état de santé général du patient.

#### **IV.2.1.2. le traitement de l'inflammation**

D'après les résultats de Norman et Boucherle, (2005) ;Brepson, (2010) ; Sediki, (2015) ; Lacombe,(2016) ; Coentin, (2017), il y a l'utilisation de trois catégories d'anti inflammatoires : les AINS, les corticoïdes et l'Azithromycine. Ils ont mentionné la réduction de l'inflammation, l'amélioration de la fonction pulmonaire et les effets secondaire.

Les corticoïdes montrent une efficacité élevée dans la réduction de l'inflammation, suivis par l'azithromycine et enfin les AINS. Cette différence peut être expliquée par le mécanisme d'action des corticoïdes, qui inhibent fortement la réponse inflammatoire en agissant sur plusieurs voies de l'inflammation.

Concernant l'amélioration de la fonction pulmonaire, les corticoïdes sont les plus efficaces avec une amélioration significative. L'azithromycine et les AINS montrent une amélioration plus modérée.

Ainsi que les effets secondaires sont une considération importante dans le choix du traitement. Les corticoïdes, malgré leur efficacité, présentent des risques d'effets secondaires systémiques importants. Ces effets peuvent inclure le diabète, l'ostéoporose, l'hypertension et une immunosuppression accrue. Les AINS ont des effets secondaires en raison des risques de troubles gastro-intestinaux, tels que les ulcères et les saignements. L'azithromycine a des effets secondaires incluant des troubles gastro-intestinaux et un risque d'antibiorésistance.

#### **IV.2.1.3. L'aérosolthérapie**

Les études de Norman et Boucherle, (2005) ; Brepson, (2010) ; Lacombe, (2016) ; Coentin, (2017) ; Falchetti, (2024), montrent que l'aérosolthérapie est un élément crucial de la prise en charge de la mucoviscidose. L'amélioration de la fonction pulmonaire grâce à l'aérosolthérapie peut varier entre 10 % et 30 % selon l'état du patient.

#### **IV.2.1.4. La kinésithérapie**

90% des études montre que La kinésithérapie respiratoire est le traitement prioritaire de la mucoviscidose. Malgré les grandes avancées techniques, la kinésithérapie reste un élément-clé dont dépend la survie du malade. En effet, elle est le seul moyen d'évacuer de manière efficace le mucus qui ne parvient pas à être expulsé de manière naturelle par la toux.

#### IV.2.1.5. La transplantation pulmonaire

Norman et Boucherle,(2005) ; Brepson,(2010) ; Coentini,(2017) etFalchetti,(2024) montre que Les patients atteints de mucoviscidose présentent souvent de bons résultats à court terme après la transplantation pulmonaire, avec un taux de survie élevé dans les premiers mois après la chirurgie souvent supérieur à 90 %.

Cependant la survie à long terme des patients atteints de mucoviscidose après une transplantation pulmonaire est également significative.Des taux de survie de 50 % à 80 % à cinq ans et de 30 % à 60 % à dix ans ont été rapportés, en fonction de différents facteurs tels que la santé générale du patient, la qualité des poumons transplantés et la gestion postopératoire.

Ainsi que Les risques liés à la transplantation pulmonaire comprennent le rejet de l'organe transplanté et les complications liées à l'immunosuppression.

#### IV.2.2. Prise en charge digestive

##### IV.2.2.1. Le traitement de l'insuffisance pancréatique

Selon 90% des études montre que la pancréatine est utilisée chez les patients souffrant de mucoviscidose pour améliorer considérablement leur état nutritionnel, augmenter leur poids corporel et réduire les symptômes digestifs tels que les douleurs abdominales, les ballonnements et les diarrhées.

Letableau suivant représente les principaux résultats de la pancréatine pour l'amélioration de la vie des patient atteint la mucoviscidose.

**Tableau 12:**les principaux résultats de la pancréatine pour l'amélioration de la vie des patients atteint la mucoviscidose.

Les résultats	Le pourcentage
Amélioration de la digestion et de l'absorption	100%
Réduction des symptômes gastro-intestinaux	95%
Prévention des carences nutritionnelles	95%

Alors on peut discuter les résultats comme suivant :

La pancréatine aide à 100% les patient atteint de la mucoviscidose a décomposé les graisses, les protéines et les glucides dans les aliments. Ce qui permettre ainsi une meilleure absorption des nutriments ce qui conduit à une meilleure croissance et meilleure santé globale.

Ainsi que les patients atteints de la mucoviscidose souffrent des symptômes gastro-intestinaux telle que des ballonnements, des douleurs abdominales et des selles mals formées. Alors que le traitement par la pancréatine aide à réduire en 95% ces symptômes.

#### **IV.2.2.2. Le traitement de diabète**

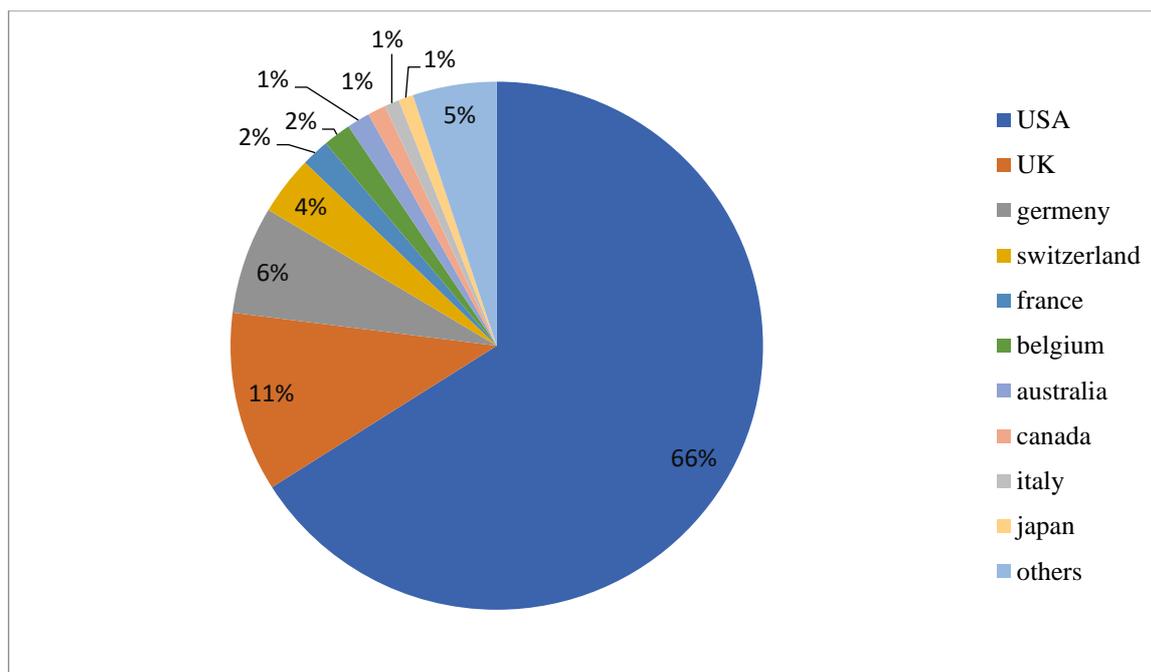
Selon les résultats de Norman et Boucherle, (2005) ;Lacombe, (2016) ; Corentin, (2017), montre que 90% des patient atteint de la mucoviscidose traitée par l'insulinothérapie parce qu'il est un traitement courant visent à maintenir des niveaux du glucose dans le sang.

Cependant 10% des études montre la greffe des ilotes pancréatine dans les cas les plus avancé et sévère du diabète.

#### **IV.2.3. Les nouvelles thérapeutiques**

##### **IV.2.3.1. La thérapie génique**

D'après les résultats de (Norman et Boucherie, 2005) ils ont mentionné que la plupart de ces expériences cliniques se déroulent en Amérique du Nord et en Europe. Ils portent surtout le traitement du cancer et des maladies monogéniques dont fait partie la mucoviscidose.



**Figure 16:** Diagramme circulaire représente Répartition par pays des essais de thérapie génique.

La thérapie génique n'est pas encore une méthode de traitement standard de la mucoviscidose car elle connaît plusieurs accidents qui ont entravé son développement clinique après des débuts prometteurs. La mort d'un jeune américain lors d'un essai clinique en septembre 1999 a entraîné une réglementation plus stricte des essais cliniques de la thérapie génique. Ce patient est mort d'une inflammation à la suite d'une injection d'une dose importante de vecteurs adénoviraux.

La survenue d'une leucémie chez deux enfants du programme de thérapie génique pour le traitement des enfants est un autre événement tragique. La découverte de ce deuxième cas en janvier 2003 a entraîné la suspension de nombreux essais de thérapie génique en France et aux États-Unis, en particulier ceux utilisant des vecteurs rétroviraux.

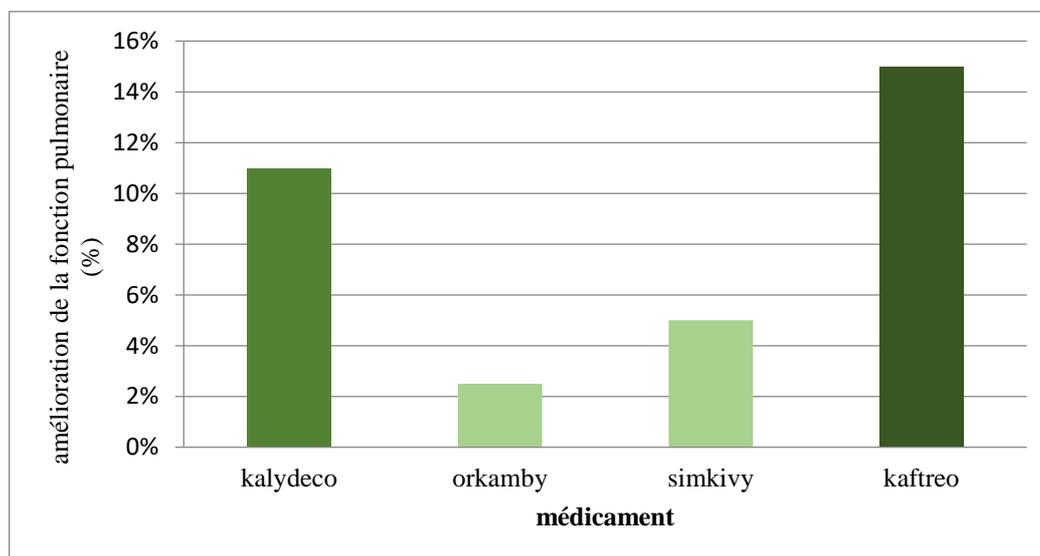
La thérapie génique, quant à elle, ne doit pas être considérée comme une solution à court terme. Elle est utilisée en pratique clinique pour le traitement de la mucoviscidose, mais son développement dépend de l'amélioration technique. On peut tout de même espérer que dans un avenir, elle permettra de guérir les malades de façon complète.

#### IV.2.3.2. La thérapie protéique

Selon les études de, Enaud, (2021) ; Gamet, (2023) ; Falchetti, (2024), ont été mentionnés quatre médicaments principaux : KALYDECO®, ORKAMBI®, Symkevi® et Kaftrio®

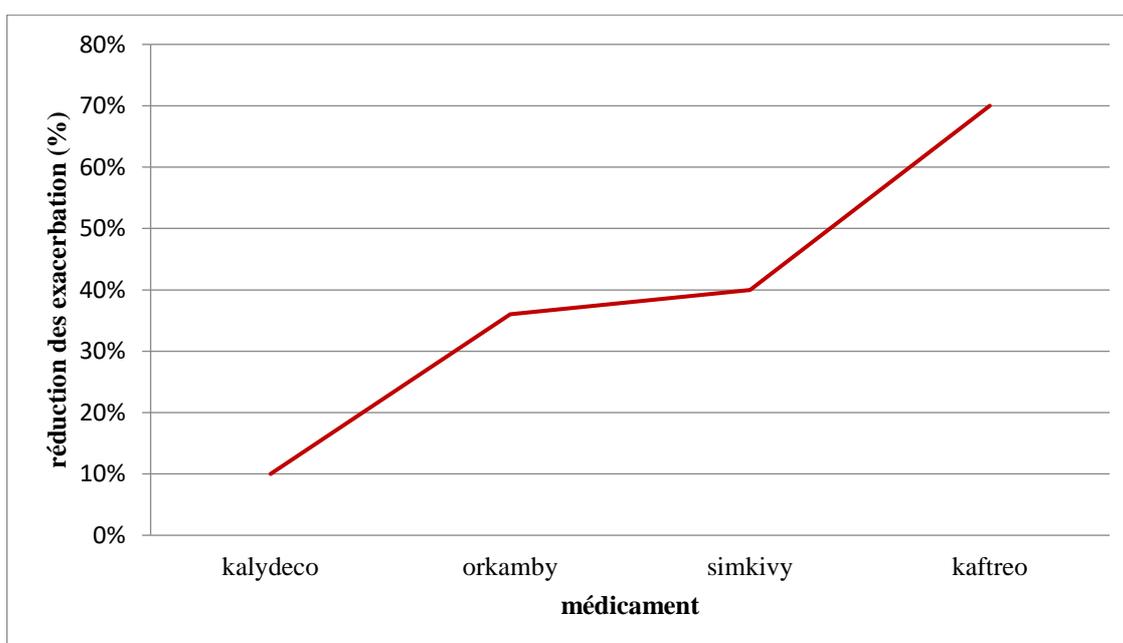
ontété développé pour améliorer la qualité de vies des patients attient la mucoviscidose. Le profil d'efficacité de chaque médicament varie en fonction des mutations particulières et des réactions individuelles des patients.

Voici un diagramme représente l'amélioration de la fonction pulmonaire en (%):



**Figure 17:**diagramme représente l'amélioration de la fonction pulmonaire pour chaque médicament utilisé dans le traitement de la mucoviscidose.

Voici une courbe qui représente les réductions des exacerbations (%):



**Figure 18:** courbe qui représente les réductions des exacerbations pour chaque médicament utilisé dans le traitement de la mucoviscidose.

Alors on discuter les résultats comme suivant :

➤ KALYDECO® :

Représente une amélioration de 10% du VEMS et une réduction des exacerbations à 10%. Ce médicament est principalement destiné aux patients avec certain mutation spécifique ce qui améliore la fonction pulmonaire et les taux d'ions chlorure dans la sueur. Le médicament présente un profil de sécurité satisfaisant et ses avantages dépassent ses risques. Ce qui donne une meilleure qualité de vie.

➤ ORKAMBI® :

Représente une amélioration de 3% du VEMS et une réduction de 36%. Ce médicament est principalement destiné aux patients homozygotes de la mutation F508del. Ce qui aide à stabiliser l'état clinique des patients malgré cela il a des effets indésirables respiratoires, telle que l'essoufflement, l'infection des voies aériennes supérieures, des nausées, des diarrhées ou encore une hypermenstabilité.

➤ SYMKEVI® :

Représente une amélioration de 5% du VEMS et une réduction de 40%. Ce médicament est principalement destiné aux patients homozygotes de la mutation F508del et des patients hétérozygotes pour F508del. Ce qui fournissant une option supplémentaire pour les patients avec des mutations spécifiques.

➤ KAFTRIO® :

Représente une amélioration de 15% du VEMS et une réduction de 70%. Ce médicament est principalement destiné aux patients homozygotes de la mutation F508del et des patients hétérozygotes pour F508del. Il a des capacités de diminution significative de l'ensemble des symptômes liés à la mucoviscidose, et particulièrement les manifestations respiratoires. Ce qui donne une option de traitement de premier choix pour de nombreux patients atteints de la mucoviscidose.

Les données exposées démontrent clairement que chaque médicament présente des avantages particuliers, favorisant une gestion plus efficace de la maladie et une amélioration de la qualité de vie des patients.

---

## Conclusion

Selon les recherches menées sur les articles, les résultats du dépistage et du diagnostic néonataux confirment que le protocole le plus approprié est la trypsine immunoréactive (TIR) et le test de la sueur. En effet, le test de la sueur est le premier test pour diagnostiquer la mucoviscidose, et les avancées génétiques ne l'ont pas altéré, car il s'agit d'un des examens les plus sensibles en médecine. Ils se démarquent par leur approche minutieuse et requièrent une méthodologie rigoureuse. Jusqu'à présent, le test de la sueur et la Trypsine immunoréactive (TIR) en combinaison avec le test génétique reste les méthodes les plus fiables pour identifier la mucoviscidose, même si de nombreux nouveaux protocoles et examens ont été mis en place.

Plusieurs traitements, qui, en étant mis en œuvre à un stade précoce grâce au dépistage néonatal de la mucoviscidose et en étant accompagnés d'un suivi régulier permettant une prise en charge adaptée à l'évolution de la maladie, ont fait progresser l'espérance de vie des patients. Cependant, ces traitements imposent des contraintes quotidiennes aux enfants et à leur famille, et ne sont que symptomatiques.

Finalement, un espoir pour les patients réside dans la possibilité d'un traitement curatif. Ce traitement impliquerait la thérapie génique, dont de nombreuses recherches sont en cours, ainsi que l'utilisation d'agents qui activent la fonction de la protéine CFTR défectueuse.

## Références

### B

Bideau, N., & Boucherle, B. (2005). La mucoviscidose : traitements actuels et perspectives thérapeutiques. \*Sciences pharmaceutiques\*. 132 p.

Brepson, C. (2010). Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy. \*Sciences pharmaceutiques\*.

Botti, M., Terlizzi, V., Francalanci, M., et al. (2021). Cystic fibrosis in Tuscany: Evolution of newborn screening strategies over time to the present. \*Italian Journal of Pediatrics, 47

### C

Cornet, M. (2022). Etude informatique des effets cliniques et omiques des modulateurs de CFTR dans la mucoviscidose et recherche de nouvelles cibles. Thèse de doctorat de l'Université PSL, Paris, 220 p.

Corentin, P. (2022). Suivi de patients atteints de mucoviscidose : création d'un outil pour l'équipe officinale. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie de l'Université de Limoges, Faculté de Pharmacie, Université de Limoges, 96 p.

### E

Enaud, R. (2022). Microbiome et inflammation pulmonaires et digestifs dans la mucoviscidose : Approches physiopathologiques et thérapeutiques. Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Bordeaux, Université de Bordeaux, France, 330 p.

### F

Falchetti, M. (2024). La thérapie protéique et les modulateurs du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. \*Sciences du Vivant [q-bio]\*.

### G

Gamet, F. (2023). De la découverte des maladies rares au traitement des malades : exemple concret de la mucoviscidose. \*Sciences pharmaceutiques\*. 129 p .

## H

Hirsch, W., Sorge, I., Krohmer, S., Weber, D., Meier, K., & Till, H. (2008). MRI of the lungs in children. *\*European Journal of Radiology*, 68\*(2), 278–288.

## L

Lacombe, H. (2022). Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge symptomatique aux nouvelles thérapeutiques. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie, Université de Limoges, 134 p.

Lee, S. P., Ciraldo, J., Reeder, J. T., Hourlier-Fargette, A., Bandodkar, A. J., Choi, J., Aranyosi, A. J., Ghaffari, R., & Rogers, J. A. (2021). Soft, skin-interfaced sweat stickers for cystic fibrosis diagnosis and management. *\*Science Translational Medicine*, 13\*(587) .

Lenoir, G., Sermet, I., & Duhamel, J. (2001). La mucoviscidose en 2001 : Le dépistage et la pharmacologie du CFTR. *\*Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 14\*(7), 437–443.

Loumi, O., Ferec, C., Mercier, B., Creff, J., Fercot, B., Denine, R., & Grangaud, J. (2008). CFTR mutations in the Algerian population. *\*Journal of Cystic Fibrosis*, 7\*(1), 54–59.

## M

Mathiapparanam, S., De Macedo, A. N., Gill, B., Keenan, K., Gonska, T., Pedder, L., Hill, S., & Britz-McKibbin, P. (2023). Rapid chloride and bicarbonate determination by capillary electrophoresis for confirmatory testing of cystic fibrosis infants with volume-limited sweat specimens. *\*Journal of Cystic Fibrosis*, 22\*(1), 66–72.

Motta, H., Reuwsaat, J. C. V., & Lopes, A. (2024). Comparative microbiome analysis in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *\*Respiratory Research*, 25\*, 211.

Munck, A., & Roussey, M. (2008). Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : Stratégie et résultats nationaux. *\*Archives de Pédiatrie*, 15\*, S1–S6.

## O

Olszowiec-Chlebna, M., Mospinek, E., & Jerzynska, J. (2021). Impact of newborn screening for cystic fibrosis on clinical outcomes of pediatric patients: 10 years' experience in Lodz Voivodship. *\*Italian Journal of Pediatrics*, 47\*, 87.

Ooi, C. Y., Sutherland, R., & Castellani, C. (2019). Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *\*BMC Pediatrics, 19\**, 369.

## **R**

Ray, T. R., Ivanovic, M., Curtis, P. M., Franklin, D., Guventurk, K., Jeang, W. J., Chafetz, J., Gaertner, H., Young, G., Rebollo, S., Model, J. B.

## **S**

Storni, V., Claustres, M., Chinet, T., & Ravilly, S. (2001). Diagnostic de la mucoviscidose. *\*Archives de Pédiatrie, 8\**, 818–832.

## **Y**

Yahia, M., & Naimi, D. (2009). Diagnostic physiopathologie et génétique de la mucoviscidose dans une population infantile de l'est et du sud algérien. *\*Sciences & Technologie. C, Biotechnologies, 30\**, 22–28.

## الملخص :

التليف الكيسي هو مرض وراثي يؤثر بشكل رئيسي على الجهازين التنفسي و الهضمي ويرجع هذا المرض في خلل في بروتين CftR (منظم توصيل غشاء التليف الكيسي ) ، وهي قناة الكلوريد موجودة في الغشاء أقمي للخلايا الظاهرية . يؤدي نقص قناةCftR إلى اضطرابات التحليل الكهربائي التي تسبب اللزوجة المفرطة للإفرازات المخاطية . تعتمد شدة المرض على طفرة أو طفرات على مستوى الجين .

يوصى بإجراء اختبار العرق من أجل تقليل التأخير في التشخيص والسماح بالتدخل المبكر لإدارة الجهاز التنفسي والتغذية للمرضى المهم التأكيد على أن علاج التليف الكيسي يتم بشكل فردي وفقاً للاحتياجات المحددة لكل مريض ويمكن أن يتطور بمرور الوقت اعتماداً على تطور المرض والتقدم الطبي. ومن المهم أيضاً أن يحصل مرضى التليف الكيسي على الدعم النفسي والعاطفي طوال رحلة علاجه

**الكلمات المفتاحية :** اللزج المخاطي،العلاج الحركي،إزالة الفطريات الوليدية، اختبار العرق.

## Résumé

La mucoviscidose, ou fibrose kystique, est une maladie génétique héréditaire affectant principalement les systèmes respiratoires et digestifs. Cette pathologie est due au dysfonctionnement de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), canal chlorure présent à la membrane apicale des cellules épithéliales. La déficience du canal CFTR, entraînent des perturbations hydroélectrolytiques qui sont à l'origine de l'hyper viscosité des sécrétions muqueuses. La gravité de la maladie dépend de la ou des mutations du gène CFTR. La mise en place du test de la sueur est préconisée afin de réduire les retards de diagnostics et de permettre une intervention précoce pour la prise en charge respiratoire et nutritionnelle de la maladie. Il est important de souligner que le traitement de la mucoviscidose est individualisé en fonction des besoins spécifiques de chaque patient et peut évoluer au fil du temps en fonction de l'évolution de la maladie et des avancées médicales. Il est également crucial que les patients atteints de mucoviscidose bénéficient d'un soutien psychologique et émotionnel tout au long de leur parcours de traitement.

**Mots clés :** la mucoviscidose, gène CFTR, La kinésithérapie, dépistage néonatale, test de sueur.

## Abstract:

Cystic fibrosis, is an inherited genetic disease mainly affecting the respiratory and digestive systems. This pathology is due to the dysfunction of the CFTR protein (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), a chloride channel present at the apical membrane of epithelial cells. The deficiency of the CFTR channel, lead to hydroelectrolytic disturbances which are at the origin of the hyper viscosity of the mucous secretions. The severity of the disease depends on the mutation of the CFTR gene. The implementation of the sweat test is recommended in order to reduce the delays in diagnosis and to allow an early intervention for the respiratory and nutritional management of the disease. It is important to emphasize that the treatment of cystic fibrosis is individualized according to the specific needs of each patient and can evolve over time depending on the progression of the disease and medical advances. It is also crucial that CF patients have psychological and emotional support throughout their treatment journey.

**Key words:** cystic fibrosis, CFTR gene, physiotherapy, neonatal screening, sweat test