

Mémoire de Maîtrise en médecine 5781

# Transition de la pédiatrie à la médecine de l'adulte dans la mucoviscidose : quelles conséquences pour le patient ?

(Transition from pediatrics to adult medicine for Cystic fibrosis: What consequences for the patient?)

Étudiante :  
Charlotte Despland

Tuteur :  
Prof. Laurent Nicod  
Service de pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Co-tutrice :  
Dre Maura Prella  
Service de pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Expert :  
Prof. Joan-Carles Surís  
IUMSP et HEL

Lausanne, le 13.12.2018.



# Table des matières

Abstract.....	5
Remerciements.....	6
Introduction .....	7
Revue de littérature.....	7
Problématique .....	8
Méthodologie .....	9
1. Cadre général .....	9
2. Sujets.....	9
3. Recueil des données.....	9
4. Variables.....	9
5. Analyse des données.....	10
Résultats.....	11
1. Données générales .....	11
2. Pathologies liées à la mucoviscidose.....	12
2.1. Nutrition .....	12
2.1.2 Traitements influençant la nutrition.....	14
2.2 Pathologies hépatiques .....	14
2.3 Obstructions intestinales.....	14
2.4 Métabolisme du glucose.....	15
2.5 ORL .....	15
2.6 Interventions chirurgicales dans le contexte de la mucoviscidose.....	16
2.7 Densité minérale osseuse .....	16
3. Système respiratoire .....	17
3.1. Degré d'obstruction bronchique.....	17
3.2. Hémoptysies mineures .....	17
3.3 Colonisation bronchique.....	17
3.4 Antibiothérapies IV.....	18
4. Traitements .....	19
4.1. Médication en lien avec la mucoviscidose.....	19
4.2 Médication non en lien direct avec la mucoviscidose.....	20
5. Suivi médical.....	21
5.1. Fréquence du suivi .....	21
5.2. Compliance .....	21
5.3. Physiothérapie professionnelle.....	22
5.4. Pédiatre/généraliste.....	22
5.5. Gastro-entérologue/hépatologue .....	22
5.6. Endocrinologue.....	23
5.7. Psychiatre/psychologue (PSY) .....	23
6. Formation/Profession .....	23
6.1. Type de formation/profession et pourcentage d'activité .....	23
6.2. Employeur au courant de la maladie.....	24
Discussion .....	24
Pathologies liées à la mucoviscidose – évolution post-transition des systèmes non respiratoires .....	25
Pathologies liées à la mucoviscidose – évolution post-transition du système respiratoire .....	26
Traitements .....	26
Suivi médical .....	27
Formation/profession .....	28

Conclusion.....	29
Limitations de l'étude.....	29
Liste des tableaux .....	31
Liste des schémas .....	31
Bibliographie .....	32

# Abstract

## Question de recherche

Transition de la pédiatrie à la médecine de l'adulte dans la mucoviscidose : quelles conséquences pour le patient ?

## Contexte

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne, avec une prévalence estimée à une naissance sur 3'631 en Suisse en 2016. L'espérance de vie à la naissance de ces enfants a considérablement augmenté, passant de 5 ans en 1960 à plus de 40 ans dans les années 2000. Auparavant létale au stade infantile, la mucoviscidose est désormais devenue une maladie chronique de l'adulte : ainsi, le nombre de patients suivis en médecine adulte égale maintenant le nombre suivi en pédiatrie. Dès leur arrivée à l'adolescence, les patients doivent passer d'une prise en charge pédiatrique à la médecine adulte, l'enjeu étant que cette transition ne préterite ni leur prise en charge, ni l'évolution de la maladie.

## Objectifs

Le but de l'étude est d'évaluer l'impact de cette transition sur les aspects médicaux et psycho-sociaux de cette maladie. Son objectif est de présenter un tableau de l'état de santé des patients au moment de la transition et de comparer ces données à celles obtenues 2 ans après la transition, afin d'analyser l'évolution de la maladie. Les différences de prise en charge entre la médecine pédiatrique et la médecine adulte sont également incluses.

## Méthodologie

Ce travail est une étude rétrospective, mono-centrique et comparative. Les quinze derniers patients ayant transité à la consultation adulte de mucoviscidose du CHUV ont été inclus dans l'étude, sous réserve que le diagnostic ait été posé en pédiatrie, et qu'ils aient été suivis au moins pendant 2 ans en pédiatrie avant la transition et pendant 2 ans en médecine adulte après. Les variables comparées sont : l'état des systèmes touchés par la mucoviscidose dont la nutrition, les systèmes digestifs, endocriniens, ORL et respiratoires. Sont également inclus la médication, la compliance, la fréquence et diversité du suivi, ainsi que la formation et profession.

## Résultats

Cinquante-trois pourcents des patients infléchissent leur courbe de croissance staturo-pondérale au cours des 2 ans qui suivent la transition. Les facteurs influençant négativement cette courbe sont le fait de présenter, au moment de la transition, une atteinte hépatique sévère (cirrhose ou greffe hépatique) et/ou un diabète. Quarante pourcents des patients péjorent leur degré d'obstruction pulmonaire dans les 2 ans post-transition ; 60% des patients sont sous corticoïdes inhalés au moment de la transition versus 33% 2 ans après ; 73% des patients ont un suivi régulier au moment de la transition versus 47% 2 ans après ; 33% des patients ont une bonne compliance au moment de la transition versus 27% 2 ans après ; aucun patient sans emploi ou sans formation au moment de la transition versus 33% 2 ans après.

## Conclusions

La transition ne semble pas influencer l'atteinte hépatique, pancréatique, intestinale ou ORL. Les prescriptions de médicaments entre la pédiatrie et la médecine adulte sont similaires, hormis pour les corticoïdes inhalés. Durant les 2<sup>es</sup> années après la transition, l'état nutritionnel et l'atteinte respiratoire se péjorent parallèlement à une diminution de la régularité et de la diversité du suivi médical. L'intégration dans le milieu professionnel qui a lieu dans les 1<sup>res</sup> années post transition est moins bonne que l'intégration dans le milieu scolaire lorsque le patient est suivi en pédiatrie. Ces points devraient faire l'objet d'une attention et d'une prise en charge particulière.

*Mots-clés : Transition, mucoviscidose, rétrospectif, nutrition, fonctions respiratoires, compliance.*

## Remerciements

Mes premiers remerciements s'adressent à ma co-tutrice la Dre Maura Prella pour son aide précieuse et ses conseils avisés tout au long de mon travail. Je remercie aussi mon tuteur le Prof. Laurent Nicod, ainsi que l'expert le Prof. Joan-Carles Surís.

Merci également aux médecins et au personnel soignant de pneumologie pédiatrique et adulte pour la qualité du suivi des patients atteints de mucoviscidose au CHUV, ainsi qu'à tous ceux ayant récolté les données cliniques des patients de cette étude.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes amis pour leur soutien sans faille tout au long de mon travail.

## Introduction

La mucoviscidose, ou fibrose kystique, est la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne, avec une prévalence estimée à une naissance sur 3'631 en Suisse en 2016 (1). L'espérance de vie à la naissance de ces enfants a considérablement augmenté, passant de 5 ans en 1960 à plus de 40 ans dans les années 2000 (2). Auparavant létale au stade infantile, la mucoviscidose est désormais devenue une maladie chronique de l'adulte : ainsi, le nombre de patients suivis en médecine adulte égale maintenant le nombre suivi en pédiatrie. En Suisse, depuis janvier 2011, cette maladie fait l'objet d'un dépistage néonatal (3), ce qui, au travers d'une prise en charge plus précoce, entraîne une amélioration de l'espérance de vie. De plus, avec le développement de nouveaux traitements, la longévité des patients atteints devrait encore augmenter.

L'aspect chronique et les atteintes multi-systémiques de cette maladie font que celle-ci occupe une place très importante dans la vie des patients, avec un grand nombre de traitements différents et de nombreux rendez-vous médicaux, et ce dès son diagnostic posé. Comme pour toutes les maladies chroniques congénitales, ce sont dans un premier temps les parents et l'entourage de l'enfant qui doivent apprendre à gérer les multiples contraintes inhérentes à la mucoviscidose, de la prise de rendez-vous à la prise des médicaments. Dès que les patients atteignent l'adolescence, ils doivent passer d'une prise en charge pédiatrique à la médecine adulte, l'enjeu étant que cette transition ne préterite ni leur prise en charge, ni l'évolution de la maladie (4).

Ainsi, le but de notre étude est d'évaluer l'impact de cette transition sur les aspects médicaux et psychosociaux de cette maladie, avec comme question de recherche : *Transition de la pédiatrie à la médecine de l'adulte dans la mucoviscidose : quelles conséquences pour le patient ?*

## Revue de littérature

La mucoviscidose se transmet de façon autosomique récessive. Elle est causée par la mutation d'un gène sur le chromosome 7, codant pour un canal régulant le transport du chlore, appelé *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Ce transporteur se situe dans la membrane apicale des cellules exocrines de nombreux épithélia (pancréas, poumon, peau...). De par sa large distribution dans le corps humain, plusieurs organes sont ainsi atteints lorsqu'il dysfonctionne, dès la naissance ou au cours de la croissance et de l'évolution de la maladie (5). Les systèmes respiratoire, digestif, pancréatique et génital sont les principaux atteints. Ces dysfonctions dépendent du type de la mutation génétique en cause et d'une série de facteurs épigénétiques. Ces patients présentent ainsi une symptomatologie et une évolution de la maladie très hétérogènes, qui nécessitent une prise en charge à la fois individualisée et pluridisciplinaire dès le diagnostic posé.

La mortalité et la morbidité des patients souffrants de mucoviscidose dépendent principalement de l'atteinte pulmonaire. Le mucus déshydraté et rendu visqueux obstrue les voies aériennes et, de par sa stase subséquente, favorise la colonisation bactérienne, au fil de la maladie, par différentes bactéries et champignons. Les principaux sont, dans l'ordre chronologique d'apparition, *Hæmophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et autres bacilles Gram négatifs, dont *Stenotrophomonas Maltophilia* et *Achromobacter Xilosoxidans* (6). La maladie pulmonaire évolue selon un schéma d'exacerbations-rémissions qui nécessite l'administration d'antibiotiques systémiques, le plus souvent par voie intraveineuse (7). Les bronches, sièges d'une inflammation chronique, se dilatent et forment des bronchiectasies ; le tissu pulmonaire est progressivement détruit. Les complications pulmonaires les plus fréquentes sont la péjoration des fonctions pulmonaires secondairement au remodelage des bronches (terrain d'une inflammation chronique), l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), et les hémoptysies (8).

Les traitements respiratoires habituels sont principalement administrés par inhalation. Il s'agit de bronchodilatateurs, de corticostéroïdes inhalés (CSI) pour leur action anti-inflammatoire, de mucolytiques

comme le Mucoclear® (solution saline hypertonique) ou le Pulmozyme® (dornase alpha) et d'antibiotiques (AB).

Au niveau digestif, 80 % des patients souffrent d'une insuffisance pancréatique exocrine dès leur naissance (5). Ce déficit est responsable d'une malabsorption des nutriments et d'une dénutrition. Les patients nécessitent alors une substitution en enzymes pancréatiques (amylases, lipases et protéases) (9), et en vitamines liposolubles (A, D, E et K) dont l'absorption est réduite secondairement à la malabsorption des graisses. Une insuffisance pancréatique endocrine peut apparaître au cours de la maladie : 50 % des patients de plus de 30 ans développeront un diabète insulino-dépendant (10). Cette atteinte est recherchée une fois par an par un test de surcharge orale au glucose (OGTT).

Une autre pathologie digestive, spécifique de la mucoviscidose, est le syndrome d'obstruction intestinale distal (SOID), causé par l'association d'une perturbation de la motricité intestinale au niveau de l'iléon terminal, du cæcum et du colon ascendant, et d'une accumulation de matière fécale, déshydratée secondairement à l'anomalie de la viscosité du mucus (10). Le SOID est favorisé par la déshydratation ou l'alitement prolongé, se manifeste par un arrêt plus ou moins complet du transit, et peut être traité de façon conservatrice, par laxatifs et lavements, ou plus rarement par chirurgie (11).

Le spectre de l'atteinte hépatique s'étend de la stéatose à la cirrhose biliaire focale, qui peut évoluer en cirrhose biliaire multi-nodulaire avec insuffisance hépatocellulaire et hypertension portale. Dans les cas les plus sévères, une transplantation de foie peut être nécessaire (12). Le traitement habituel prescrit pour ralentir l'atteinte du foie est l'acide ursodésoxycholique (UDCA), un acide biliaire.

Chez l'homme, l'atteinte génitale se manifeste par une stérilité par atrésie ou par hypoplasie bilatérale des canaux déférents. La femme va présenter une hypofertilité en raison d'un mucus cervical modifié. Les grossesses restent toutefois possibles (12).

Nous observons, en parallèle avec l'augmentation de l'espérance de vie de ces patients, une tendance à une diminution pathologique de la densité osseuse avec l'âge. Ses mécanismes sont multifactoriels : une carence en vitamine D, secondaire au déficit d'absorption sur insuffisance pancréatique exocrine, joue un rôle principal ; l'état inflammatoire général chronique précipite l'apparition d'ostéopénie et d'ostéoporose ; les mauvaises fonctions pulmonaires incitent à un mode de vie plutôt sédentaire, qui péjore également l'état osseux (13).

Ces dernières années, près de 90 % des enfants atteints de maladie chronique survivent jusqu'à l'âge adulte, et doivent ainsi passer de la pédiatrie à la médecine adulte (14). Cette *transition*, définie comme un processus organisé et coordonné vers le système de santé adulte, a comme but l'optimisation de la santé du patient et sa préparation à la vie adulte. Il est important de différencier la *transition* du *transfert*, qui correspond uniquement au fait de déplacer physiquement le patient ainsi que ses informations médicales dans le service adulte : le *transfert* ne représente donc qu'une partie de la transition (15). Ces adolescents doivent également devenir autonomes et acquérir une littératie en santé<sup>1</sup>. Son absence est un obstacle majeur à des soins de qualité (14). Selon la littérature, les éléments-clés pour une bonne *transition* seraient la préparation, l'implication de la famille, la prise de contact précoce avec les soignants adultes, le moment du transfert, la coordination, l'implication du médecin traitant, ainsi que la prise en compte de l'opinion de l'adolescent (15).

## Problématique

La survie des patients atteints de mucoviscidose au-delà de l'âge pédiatrique est relativement récente. La transition ne fait ainsi pas encore l'objet de programmes uniformisés en Suisse et il n'y a pas de recommandations formelles proposées au CHUV. Les facteurs motivant le passage de la pédiatrie à la médecine adulte ne sont pas non plus clairement établis et les patients s'orientent à des âges différents

---

<sup>1</sup> Capacité d'avoir accès, de comprendre et de traiter les informations concernant sa santé et ses traitements.

vers les soins de l'adulte. Les articles déjà parus en Suisse décrivent plutôt les éléments théoriques requis pour obtenir une transition réussie. Par contre, très peu de travaux effectués à ce jour évaluent l'évolution de l'état de santé de ces patients à partir du moment où ils quittent la pédiatrie.

## Méthodologie

### 1. Cadre général

Ce travail est une étude rétrospective, mono-centrique et comparative. Son objectif principal est de présenter un tableau de l'état de santé des patients au moment de la transition, noté  $t_0$ , et de comparer ces données à celles obtenues 2 ans après la transition, noté  $t_1$ . Le but est d'analyser l'évolution de la maladie après cette transition, ainsi que les différences de prise en charge entre la médecine pédiatrique et la médecine adulte. Pour certaines données évolutives, l'influence de la transition a été analysée en considérant ces mêmes données 2 ans avant la transition, noté  $t_{-1}$ .

### 2. Sujets

Les quinze derniers patients ayant transité à la consultation adulte de mucoviscidose du CHUV ont été inclus dans l'étude, sous réserve que le diagnostic ait été posé en pédiatrie, et qu'ils aient été suivis au moins pendant 2 ans en pédiatrie avant la transition et pendant 2 ans en médecine adulte après. N'ont pas été pris en compte les patients ayant des dossiers incomplets ou présentant un document attestant un refus d'utilisation de leurs données, ni les patients greffés pulmonaires à l'âge pédiatrique.

### 3. Recueil des données

Les informations ont été récoltées sur Soarian, Archimède et dans les dossiers traditionnels (papiers) créés par les médecins de pneumologie pédiatrique ou adulte.

### 4. Variables

Les variables utilisées sont l'âge au moment du diagnostic, séparé en 4 catégories : nouveau-né (jusqu'à 28 jours) ; petite enfance (jusqu'à 3 ans) ; enfance (de 3 à 10 ans) ; adolescence (plus de 10 ans). À cela s'ajoutent les facteurs ayant motivé les évaluations diagnostiques et la mutation principale séparée en 3 groupes : mutation F508 homozygote ; mutation F508 hétérozygote ; autre.

Est également recherché l'âge auquel le patient transite. Il est décidé que la date de transition  $t_0$  correspond à la consultation dite *de transition*, où sont présents le pédiatre et le pneumologue adulte, ou, lorsqu'aucun rendez-vous de ce type n'est consigné dans le dossier, la dernière hospitalisation ou consultation pédiatrique.

La date du premier rendez-vous en médecine adulte est aussi notée, afin de pouvoir comparer les délais entre la fin de la prise en charge pédiatrique et la première consultation de médecine adulte.

L'état nutritionnel est évalué par l'évolution du *Body Mass Index* (BMI) à l'aide de courbes de croissance staturo-pondérale (CCSP). Les valeurs sont recherchées à  $t_{-1}$  (2 ans avant la transition),  $t_0$  et  $t_1$ . À cela s'ajoute l'influence de différents paramètres sur ces courbes, dont la mutation principale, l'atteinte hépatique, le métabolisme du glucose et le degré d'obstruction bronchique. Est également recherchée la prise de suppléments nutritifs, la présence d'une nutrition entérale nocturne, ainsi que la prise de supplémentation en enzymes pancréatiques exocrines (Créon®, Panzytrat®).

Les pathologies en lien avec la mucoviscidose sont recherchées, dont l'atteinte hépatique avec ses complications, le diagnostic de SOD et sa prise en charge (conservatrice versus chirurgicale), ainsi que le métabolisme du glucose avec, comme catégories : *normal* ; *intolérance au glucose* ; *diabète non-insulino-requérant (NIR)* ; *diabète insulino-requérant (IR)*. À cela s'ajoutent l'atteinte oto-rhino-laryngée (ORL), la densité minérale osseuse mesurée par densitométrie, ainsi que les opérations que le patient a subies dans le contexte de sa mucoviscidose.

L'état pulmonaire du patient est analysé par le degré d'obstruction bronchique comme décrit par le pneumologue dans les documents du patient. La définition utilisée est celle de GOLD pour définir la gravité d'une obstruction pulmonaire (16). Sont également analysés la présence ou non d'hémoptysie et les antécédents d'embolisation des artères bronchiques. Les germes colonisant le système respiratoire du patient sont relevés, dont la présence de *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus méthicilline-sensible (MSSA)*, *Staphylococcus aureus méthicilline-résistant (MRSA)*, *Achromobacter xiloxidans*, et *Aspergillus fumigatus*. La colonisation peut être intermittente ou chronique (présente en continu pendant plus de 6 mois). Est également ajouté le nombre de cures antibiotiques Intraveineuses (IV) par année dans les 2 ans pré ainsi que post transition.

La prescription de médicaments agissant sur le système respiratoire est recherchée, dont la prise de broncho-dilatateurs comme les  $\beta$ -agonistes de longue durée d'action (LABA), les  $\beta$ -agonistes de courte durée d'action (SABA) et les antagonistes des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (LAMA). À cela s'ajoutent la prescription de CSI, de mucolytiques inhalés ou per os, ainsi que d'antibiotiques au long terme inhalés ou per os.

Les traitements agissant sur le système digestif sont séparés en fonction de l'organe sur lequel ils agissent. Pour le foie est recherchée la prise d'acide ursodésoxycholique (UDCA) et/ou de  $\beta$ -bloquants (administrés en cas d'hypertension portale). Au niveau du pancréas, sont intégrées les substitutions pour insuffisance endocrine et exocrine. Également recherchées sont la prise de laxatifs isotoniques ou stimulants, d'antiacides inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ainsi que les substitutions en vitamines générales et liposolubles.

Pour le système ORL, les traitements ayant une action rhino-sinusienne, dont les corticoïdes en spray et les décongestionnants, sont intégrés à l'étude.

Dans le contexte d'une greffe autre que pulmonaire, la prise d'une médication antirejet est recherchée.

Est également relevée la prise d'une antalgie : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), ainsi que corticoïdes (CS).

En ce qui concerne les traitements qui ne sont pas en lien direct avec la fibrose kystique, sont recherchés les traitements anti-allergiques/antiasthmatiques (anti-histaminiques, anticorps anti-IgE), ainsi que les médicaments psychotropes (antidépresseurs, psychostimulants, anxiolytiques).

Une idée plus globale de la prise en charge du patient peut se faire via la fréquence des suivis, la compliance décrite par le personnel de santé, le suivi par un physiothérapeute professionnel et par d'autres soignants (généraliste, gastro-entérologue, endocrinologue, psychologue ou psychiatre). Notons qu'un suivi régulier, selon les recommandations de la Société américaine de mucoviscidose, correspond à un minimum de 4 rendez-vous par année, soit trimestriel, et qu'un patient est dit *compliant* s'il prend ses traitements et vient à ses consultations (17).

Enfin, la profession et le pourcentage d'activité professionnelle sont utilisés.

## 5. Analyse des données

En raison de la petite taille de l'échantillon, nous avons renoncé à une analyse statistique sauf pour la comparaison de la sévérité de l'obstruction bronchique entre  $t_0$  et  $t_1$  (Wilcoxon signed-rank test).

# Résultats

## 1. Données générales

Le tableau 1 résume les caractéristiques générales de la population étudiée.

Tableau 1 – Caractéristiques générales de la population

<b>Patients – nb</b>	<b>15</b>
Sexe masculin – nb (%)	8 (53)
Catégories d'âge au moment du diagnostic – nb (%)	
- Nouveau-né	4 (27)
- Petite enfance	11 (73)
- Enfance	0
- Adolescence	0
Facteurs ayant motivé l'évaluation diagnostique – nb (%)	
- Dépistage néonatal	1 (7)
- Iléus méconial	3 (20)
- Symptômes	9 (60)
- Non connus	2
Génotype – nb (%)	
- F508 homozygote	6 (40)
- F508 hétérozygote	8 (53)
- Autre	1 (7)
Âge au moment de la transition ( $t_0$ ) – années (min.-max.)	17 (17-18)
Délai (dernière consultation pédiatrique et 1 <sup>re</sup> adulte) – mois (min.-max.)	3.9 (0.5-11)

Les résultats sont donnés en chiffre absolu, en pourcentage (%) ou en moyenne, avec les valeurs minimales et maximales.

Les facteurs conduisant au diagnostic les plus fréquemment rencontrés sont le retard de croissance staturo-pondérale, les infections respiratoires récidivantes, ainsi que la malabsorption, souvent révélée par des selles nauséabondes. Ces atteintes sont, pour la plupart des patients, combinées entre elles avec toutefois une prépondérance pour les symptômes liés au système digestif.

## 2. Pathologies liées à la mucoviscidose

Le tableau 2 indique, dans notre population, la prévalence des diverses atteintes rencontrées à  $t_0$  et à  $t_1$ .

Tableau 2 – Systèmes atteints par la maladie

Systèmes atteints (N=15)	$t_0$	$t_1$
Nutrition – nb (%)		
- Dénutrition (BMI sur CCSP)	2 (13)	5 (33)
Atteinte hépatique – nb (%)	12 (80)	12 (80)
- Stéatose	8 (53)	8 (53)
- Fibrose	2 (13)	0
- Cirrhose	2 (13)	4 (27)
Atteinte digestive – nb (%)		
- Antécédent de SOID	5 (33)	6 (40)
Atteinte endocrinienne – nb (%)	12 (80)	12 (80)
- Intolérance au glucose	5 (33)	5 (33)
- Diabète	7 (47)	7 (47)
Rhino-sinusite chronique – nb (%)	7 (47)	9 (60)
Atteinte pulmonaire – nb (%)		
- VEMS < 80 %	3 (20)	6 (40)
- Antécédent d'hémoptysies	6 (40)	9 (60)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu et en pourcentage (%).

### 2.1. Nutrition

#### 2.1.1 BMI

Pour obtenir des résultats plus précis, les BMI à  $T_{-1}$ ,  $T_0$  et  $T_1$  des patients ont été intégrés dans le graphique de CCSP en fonction de l'âge selon l'OMS (18).

Entre  $t_0$  et  $t_1$ , 7 patients (47 %) suivent leur CCSP ou la redressent. Tous terminent dans les catégories « possible risque de surpoids » ou « poids dans la norme ».

Entre  $t_0$  et  $t_1$ , 8 patients (53 %) fléchissent leur CCSP. Parmi eux, 3 patients finissent en « dénutrition sévère », 2 en « dénutrition », et 3 avec un « poids dans la norme ». Parmi ces 8 patients :

1. 3 patients redressent leur CCSP entre  $t_1$  et  $t_0$ .
2. 4 patients suivent leur CCSP de  $t_1$  à  $t_0$ .
3. 1 patient fléchissait sa déjà sa CCSP entre  $t_1$  et  $t_0$ .

Le tableau 3 met en avant les liens entre divers facteurs et l'évolution staturo-pondérale post-transition.

Tableau 3 – Impact sur le développement staturo-pondéral

Courbe staturo-pondérale (CSP) (N=15)	Nombre de patients	Fléchissement de la CSP	CSP stable
Patient – nb (%)	15 (100)	8 (53)	7 (47)
Génétique – nb (%)			
- Mutation $\Delta$ F508 homozygote	6 (100)	3 (50)	3 (50)
- Mutation $\Delta$ F508 hétérozygote	8 (100)	5 (62)	3 (38)
- Mutation « autre »	1 (100)	0	1 (100)
Atteinte hépatique ( $t_0$ ) – nb (%)	12 (100)	5 (42)	7 (58)
- Stéatose	8 (100)	3 (38)	5 (62)
- Fibrose	2 (100)	0	2 (100)
- Cirrhose	2 (100)	2 (100)	0
Atteinte endocrinienne ( $t_0$ ) – nb (%)	12 (100)	8 (67)	4 (33)
- Intolérance au glucose	5 (100)	2 (40)	3 (60)
- Diabète	7 (100)	6 (86)	1 (14)
Atteinte pulmonaire ( $t_0$ )			
- Obstruction bronchique légère	12 (100)	6 (50)	6 (50)
- Obstruction bronchique modérée à sévère	3 (100)	2 (67)	1 (33)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu et en pourcentage (%).

### 2.1.2 Traitements influençant la nutrition

Le tableau 4 présente les traitements influençant la nutrition.

Tableau 4 – Impact sur la nutrition

Nutrition – nb (%)	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>
Dénutrition (BMI sur CCSP)	2 (13)	5 (33)
Alimentation entérale nocturne	3 (20)	1 (7)
Suppléments nutritifs	11 (73)	6 (40)
Substitution pancréatique exocrine	15 (100)	15 (100)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu et en pourcentage (%).

A t<sub>0</sub>, 3 (20 %) patients bénéficient d'une alimentation entérale nocturne versus 1 seul patient (7 %) à t<sub>1</sub>. Parmi les 3 patients bénéficiant d'une alimentation entérale nocturne à t<sub>0</sub>, les 2 qui ne l'ont plus à t<sub>1</sub> fléchissent leur CCSP, contrairement au 3<sup>ème</sup> qui en bénéficie encore en médecine adulte.

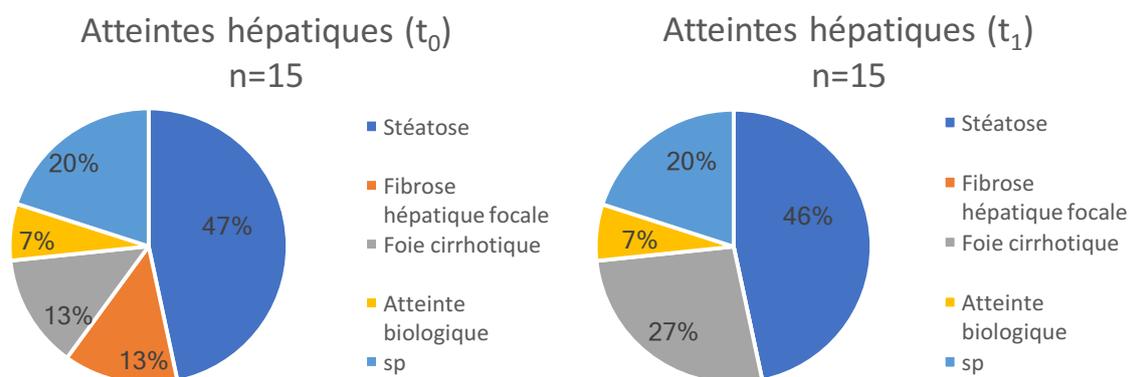
A t<sub>0</sub>, 11 (73 %) patients reçoivent des suppléments nutritifs, et 6 (40 %) à t<sub>1</sub>. Parmi les 5 patients qui interrompent les suppléments nutritifs à t<sub>1</sub>, 3 (60 %) fléchissent leur CCSP alors que 2 (40 %) suivent leur CCSP. Il est également important de souligner le fait qu'aucun patient ne va recevoir de suppléments alimentaires à t<sub>1</sub> s'il n'en avait pas à t<sub>0</sub>, et ce malgré un fléchissement de leur CCSP.

### 2.2 Pathologies hépatiques

A t<sub>0</sub>, 12 patients (80 %) présentent une atteinte hépatique (schéma 1). Sept atteintes ont été diagnostiquées par ultrason abdominal, 3 par ponction-biopsie de foie, et 1 par scanner abdominal.

A t<sub>1</sub>, les 2 patients avec fibrose focale ont développé un foie cirrhotique.

Schéma 1 – Atteintes hépatiques



### 2.3 Obstructions intestinales

A t<sub>0</sub>, 5 patients (33 %) ont déjà présenté au moins un épisode de SOID. 93 % des SOID ont reçu un traitement conservateur et un seul (7 %) a nécessité une prise en charge chirurgicale. Quatre de ces 5 patients (80 %) ont une prescription à long terme de laxatifs sur leur ordonnance à t<sub>0</sub>. L'âge auquel les

patients ont présenté leur SOID se situe dans 93 % des cas à l'adolescence et dans 7 % des cas dans l'enfance.

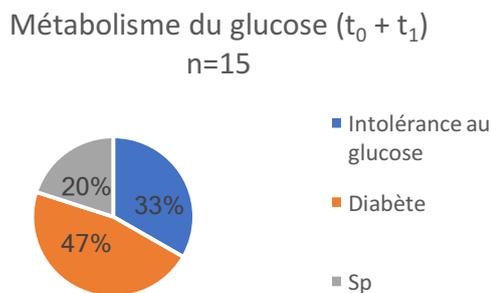
Entre  $t_0$  et  $t_1$ , seul un patient (7 %) présente un épisode inaugural de SOID, et ce malgré une prescription de laxatifs en réserve. Il reçoit un traitement aigu conservateur, et son laxatif passe de réserve à un traitement d'office. Dans notre cohorte, 6 patients (40 %) ont présenté au moins un épisode de SOID à  $t_1$ .

## 2.4 Métabolisme du glucose

À  $t_0$ , 5 patients (33 %) présentent une intolérance au glucose, et 7 (47 %) sont diabétiques dont 4 insulino-requérants.

À  $t_1$ , 5 des intolérants au sucre déjà diagnostiqués précédemment le sont toujours : l'un d'eux était intolérant de façon intermittente et l'est devenu de façon permanente. Parmi les 7 patients diabétiques, 3 sont insulino-requérants. Un patient l'était à  $t_0$  mais ne l'est plus à  $t_1$ . C'est également l'un des patients qui ne reçoit plus de nutrition entérale nocturne à  $t_1$ .

Schéma 2 – Métabolisme du glucose



Les 6 patients avec un génotype  $\Delta F508$  homozygote sont tous intolérants au glucose ou diabétiques. Sur 8 des patients avec un génotype  $\Delta F508$  hétérozygote, 6 (75 %) présentent une insuffisance pancréatique endocrine. Le seul patient avec un autre génotype de mucoviscidose n'a pas de problème de régulation du sucre.

Nous observons également que les 7 patients diabétiques à  $t_0$  ont tous une atteinte hépatique associée. Par contre, parmi les 3 patients sans insuffisance pancréatique endocrine, 2 ont également une atteinte hépatique.

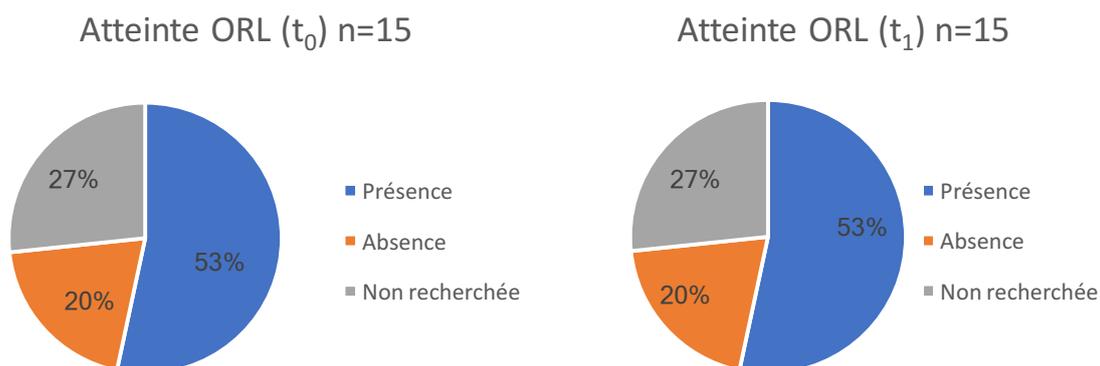
## 2.5 ORL

À  $t_0$ , 8 patients présentent une atteinte ORL, que cela soit une sinusite chronique ou une polypose nasale. Quatre de ces patients ont déjà bénéficié d'une intervention ORL. Trois patients ont un status dans la norme et 4 n'ont pas été examinés par un spécialiste.

À  $t_1$ , 7 des patients avec une atteinte ORL à  $t_0$  ont toujours la même affection et 1 n'a pas souhaité être réexaminé. Un patient parmi ceux qui n'avaient pas été examinés à  $t_0$  présente lors de son 1<sup>er</sup> examen en  $t_1$  une rhinosinusite polypoïde, les 3 autres n'ont pas d'examen entre  $t_0$  et  $t_1$ . Les 3 patients qui avaient un status normal en  $t_0$  ne développent pas de pathologie en  $t_1$ .

Aucun patient n'est opéré des sinus entre  $t_0$  et  $t_1$ .

Schéma 3 – Atteintes ORL



### 2.6 Interventions chirurgicales dans le contexte de la mucoviscidose

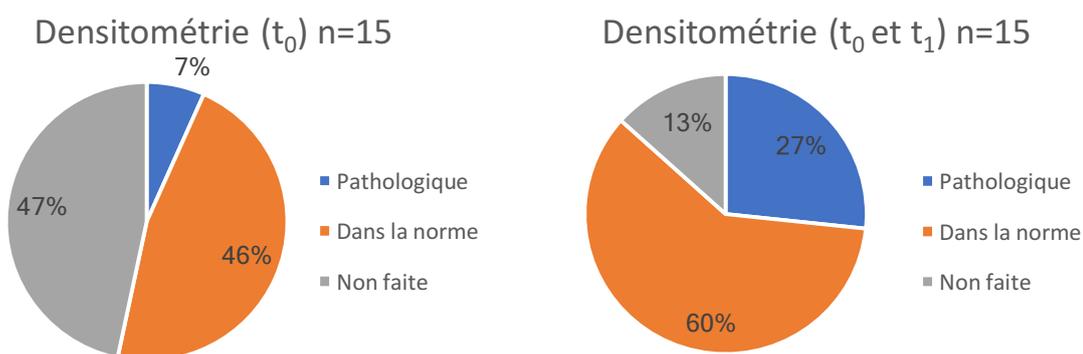
À t<sub>0</sub>, 10 patients (67 %) ont déjà subi une intervention chirurgicale en lien avec leur maladie. Les différentes chirurgies subies sont principalement les embolisations pulmonaires, les interventions ORL, ainsi que des chirurgies viscérales (gastrostomie, correction de reflux, laparotomie pour iléus). Un patient a eu une greffe hépatique, un autre la pose d'un PAC.

Entre t<sub>0</sub> et t<sub>1</sub>, un seul patient (7 %) va subir une intervention chirurgicale (embolisation pulmonaire).

### 2.7 Densité minérale osseuse

À t<sub>0</sub>, 8 patients (53 %) ont bénéficié d'une densitométrie, qui est dans la norme pour 7 patients (47 %), et pathologique avec mise en évidence d'une ostéopénie pour 1 patient (7 %). Les 7 autres (47 %) n'ont pas eu cet examen.

Schéma 4 – Densitométrie



À t<sub>1</sub>, 8 patients (53 %) ont bénéficié de cet examen, qui est dans la norme pour 5 patients (33 %), et pathologique avec mise en évidence d'une ostéopénie pour 3 patients (20 %).

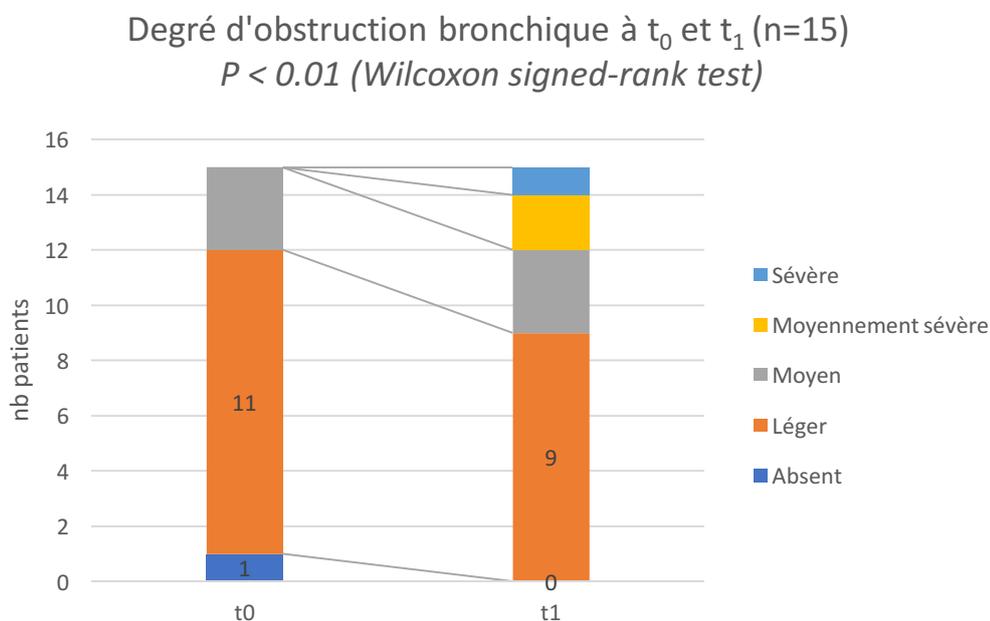
En t<sub>1</sub>, 2 patients (13 %) n'ont jamais eu l'examen, 4 (27 %) ont une densitométrie pathologique, et celle-ci est dans la norme pour les 9 restants (60 %). Seuls 3 patients (20 %) bénéficient d'une densitométrie à t<sub>0</sub> et à t<sub>1</sub>, dont 2 patients (13 %) qui passent d'un examen dans la norme à une ostéopénie.

### 3. Système respiratoire

#### 3.1. Degré d'obstruction bronchique

Le degré d'obstruction bronchique à  $t_0$  et  $t_1$  est indiqué dans le schéma 5. Six patients (40 %) passent au degré d'obstruction supérieur entre  $t_0$  et  $t_1$ , et 9 (60 %) restent dans la même catégorie.

Schéma 5 – Degré d'obstruction bronchique



#### 3.2. Hémoptysies mineures

À  $t_0$ , 6 patients (40 %) ont déjà eu un, voire plusieurs épisodes d'hémoptysies mineures. Trois de ces patients ont nécessité une embolisation artérielle.

Entre  $t_0$  et  $t_1$ , 3 patients (20 %) présentent un épisode inaugural d'hémoptysie mineur. Dans ce contexte, uniquement un patient va bénéficier d'une embolisation artérielle.

#### 3.3 Colonisation bronchique

Le tableau 5 résume la colonisation bronchique.

Tableau 5 – Germes respiratoires

Germes respiratoires	$t_0$	$t_1$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> – nb (%)		
- Colonisation chronique	7 (47)	6 (40)
- Colonisation intermittente	7 (47)	7 (47)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> – nb (%)		

- Colonisation chronique	4 (27)	3 (20)
- Colonisation intermittente	2 (13)	4 (27)
<i>MSSA</i> – nb (%)		
- Colonisation chronique	9 (60)	11 (73)
- Colonisation intermittente	3 (20)	1 (7)
<i>MRSA</i> – nb (%)		
- Colonisation chronique	2 (13)	3 (20)
<i>Achromobacter xilosoxidans</i> – nb (%)		
- Colonisation chronique	1 (7)	1 (7)
- Colonisation intermittente	0	1 (7)
<i>Aspergillus fumigatus</i> – nb (%)		
- Colonisation chronique	3 (20)	3 (20)
- Colonisation intermittente	3 (20)	3 (20)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu de patients et en pourcentage (%).

### 3.4 Antibiothérapies IV

Le tableau 6 représente le nombre de cures d'AB IV entre  $t_{-1}$  et  $t_0$ , ainsi qu'entre  $t_0$  et  $t_1$ .

Tableau 6 : Cures d'antibiotiques IV

Cures – nb (%)	$t_{-1} - t_0$	$t_0 - t_1$
0	4 (27)	5 (33)
1-2	8 (53)	4 (27)
3-5	3 (20)	5 (33)
≥ 6	0	1 (7)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu de patients et en pourcentage (%).

Sur les 4 patients n'ayant pas eu de cures IV entre  $t_{-1}$  et  $t_0$ , seul un bénéficie de ce traitement entre  $t_0$  et  $t_1$ ; les 3 autres patients n'ont pas ce traitement entre  $t_0$  et  $t_1$ . Les autres patients ont une ou 2 cures de plus ou de moins entre  $t_{-1}$  et  $t_0$  ainsi qu'entre  $t_0$  et  $t_1$ , hormis un patient qui passe d'une cure entre  $t_{-1}$  et  $t_0$  à 6 cures entre  $t_0$  et  $t_1$ .

## 4. Traitements

### 4.1. Médication en lien avec la mucoviscidose

#### 4.1.1 Traitements respiratoires

Le tableau 7 regroupe les traitements respiratoires.

Tableau 7 – Traitements respiratoires

Groupes	Classes	Nb de patients sous prescription	
		$t_0$	$t_1$
Bronchodilatateurs – nb (%)	LAMA	2 (13)	3 (20)
	LABA	9 (60)	11 (73)
	SABA	13 (86)	14 (93)
Corticoïde – nb (%)	CSI	9 (60)	5 (33)
Mucolytiques – nb (%)	Inhalés	12 (80)	10 (67)
	Per os	3 (20)	3 (20)
Antibiotiques à long terme – nb (%)	Inhalés	5 (33)	3 (20)
	Per os	9 (60)	10 (67)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu et en pourcentage (%).

À  $t_0$ , les antibiotiques per os – Zithromax® – sont pris par 9 patients (60 %), qui sont tous colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* de façon chronique ou intermittente, sauf un non colonisé qui prend un traitement contre le staphylocoque en prévention d'exacerbation. Les patients sans traitement sont tous colonisés de façon intermittente uniquement.

À  $t_1$ , 10 patients (67 %) prennent des antibiotiques per os. Il y a un patient (7 %) colonisé de façon chronique par *Pseudomonas spp.* sans traitement. Les autres patients sans traitement sont soit colonisés de façon intermittente, soit non colonisés.

À  $t_0$ , 5 (33 %) des patients reçoivent des antibiotiques inhalés, parmi lesquels 4 ont également du Zithromax® au long cours. Quatre patients ont les deux types d'AB (per os et inhalés), et un uniquement inhalés.

À  $t_1$ , 3 patients (20 %) ont des antibiotiques inhalés et également du Zithromax® au long cours.

#### 4.1.2 Traitements hépato-digestifs

Le tableau 8 regroupe les traitements hépato-digestifs.

Tableau 8 – Traitements hépato-digestifs

Groupes	Classes	Nb de patients sous prescription	
		t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>
Foie	UDCA/ $\beta$ -bloquants	5 (33)	6 (40)
Pancréas	Substitution endocrine	4 (27)	3 (20)
	Substitution exocrine	15 (100)	14 (93)
Laxatif	Osmotique/stimulant	7 (47)	6 (40)
Antiacide	IPP	7 (47)	5 (33)
Vitamines	Générales	4 (27)	9 (60)
	Liposolubles	11 (73)	15 (100)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu et en pourcentage (%).

#### 4.1.3 Traitements ORL médicamenteux

Le tableau 9 regroupe les traitements ORL.

Tableau 9 – Traitements ORL

Groupe	Classe	Nb de patients sous prescription	
		t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>
Nez	Décongestionnants/corticoïdes en spray	4 (27)	6 (40)

Les résultats sont exprimés en nombre absolu et en pourcentage (%).

#### 4.1.4 Traitement anti-rejet

Un seul patient (7 %) prend un traitement anti-rejet, que cela soit à t<sub>0</sub> ou à t<sub>1</sub>. C'est l'unique patient ayant nécessité une greffe hépatique en âge pédiatrique.

#### 4.2 Médication non en lien direct avec la mucoviscidose

Le tableau 10 regroupe les médicaments qui ne sont pas en lien direct avec la mucoviscidose.

Tableau 10 – Autres médicaments

Groupes	Classes	Nb de patients sous prescription	
		t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>
Antalgique	AINS/AIS/CS	1 (7)	2 (13)
Immunologique	Antihistaminiques/anticorps anti-IgE	4 (27)	3 (20)
Psychiatrique	Anti-dépresseurs/psycho-stimulants/anxiolytiques	3 (20)	3 (20)

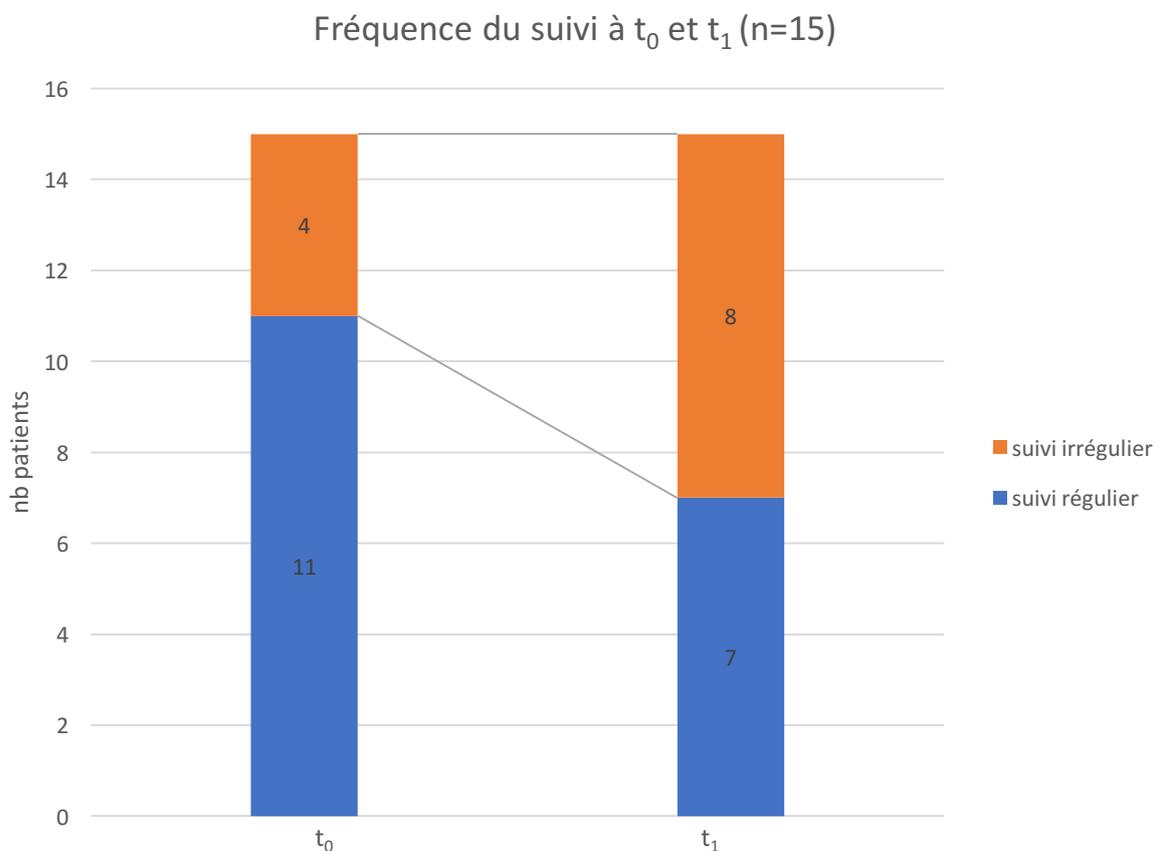
Les résultats sont exprimés en nombre et en pourcentage (%).

## 5. Suivi médical

### 5.1. Fréquence du suivi

Le schéma 6 mentionne les fréquences des suivis. Entre t<sub>0</sub> et t<sub>1</sub>, 5 patients (33 %) passent d'un suivi régulier à irrégulier, un patient (7 %) passe d'irrégulier à régulier, 3 patients restent en suivi irrégulier, et 6 patients restent en suivi régulier.

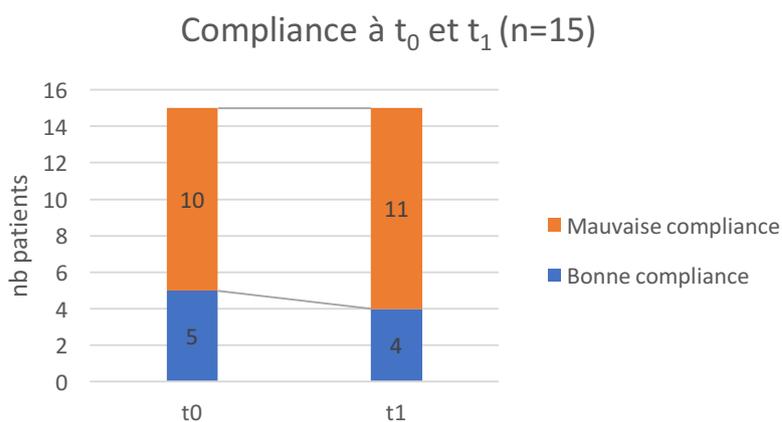
Schéma 6 – Fréquence du suivi



### 5.2. Compliance

Le schéma 7 met en avant la compliance des patients.

### Schéma 7 – Compliance



Entre  $t_0$  et  $t_1$ , un seul patient (7 %) péjore sa compliance et aucun ne l'améliore, 10 patients (67 %) gardent une compliance moyenne ou mauvaise, 4 patients (27 %) restent avec une bonne compliance.

#### 5.3. Physiothérapie professionnelle

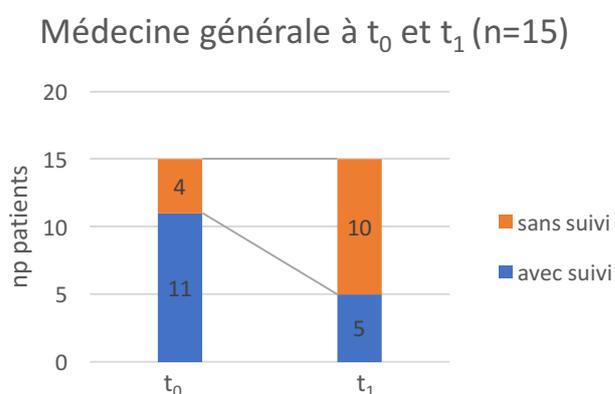
À  $t_0$ , tous les patients ont un physiothérapeute privé. Douze patients (80 %) font régulièrement de la physiothérapie jusqu'à 4 fois par semaine pour certains, 3 patients (20 %) irrégulièrement ou pas du tout.

À  $t_1$ , 4 patients (27 %) n'ont plus de physiothérapeute privé. Parmi ces 4 patients, 3 font également partie du groupe avec suivi irrégulier et une mauvaise compliance à  $t_1$ . Parmi les 11 avec physiothérapie professionnelle, 9 patients (60 %) font régulièrement de la physiothérapie, 2 patients (18 %) irrégulièrement ou pas du tout.

#### 5.4. Pédiatre/généraliste

Le schéma 8 mentionne le suivi en médecine générale.

### Schéma 8 – Médecine générale



#### 5.5. Gastro-entérologue/hépatologue

À  $t_0$ , 7 patients (47 %) sont suivis par un gastro-entérologue, versus 8 (53 %) sans suivi.

À t<sub>1</sub>, 3 patients (20 %) sont suivis par un hépatologue, versus 9 (60 %) sans suivi alors qu'ils présentent une atteinte hépatique de type stéatose ou cirrhose, et 3 (20 %) sans suivi mais sans atteinte hépatique non plus.

Notons qu'en pédiatrie, le patient est pris en charge par un gastro-entérologue qui suit également les atteintes hépatiques, contrairement à la médecine adulte où le suivi est uniquement fait par un l'hépatologue.

### 5.6. Endocrinologue

À t<sub>0</sub>, 9 patients (60 %) sont suivis par un endocrinologue et 6 (40 %) sont sans suivi mais sans atteinte ou uniquement avec une intolérance au glucose.

À t<sub>1</sub>, 4 patients (27 %) sont suivis par un endocrinologue. Ces 4 sont tous diabétiques. Il y a cependant 3 patients diabétiques sans suivi spécialisé. Les 8 autres (53 %) sont sans suivi mais sans atteinte ou uniquement avec une intolérance au glucose.

### 5.7. Psychiatre/psychologue (PSY)

À t<sub>0</sub>, 7 patients (47 %) sont suivis par un psychiatre/ psychologue, versus 8 (53 %) sans suivi.

À t<sub>1</sub>, 3 patients (20 %) sont suivis par un psychiatre/psychologue, versus 12 (80 %) sans suivi.

## 6. Formation/Profession

### 6.1. Type de formation/profession et pourcentage d'activité

Le tableau 11 met en avant le type de formation/profession ainsi que le pourcentage d'activité des différents patients.

Tableau 11 – Formation/profession et pourcentage d'activité

t <sub>0</sub> – nb (%)	t <sub>1</sub> – nb (%)
École obligatoire à 100 % - 2 (13)	Apprentissage à 80 % - 1
	Sans emploi - 1
Apprentissage à 100 % - 4 (27)	Apprentissage à 100 % - 4
Apprentissage ORIF à 100 % - 3 (20)	Emploi adapté à 50 % - 2
	Sans emploi - 1
École privée post-obligatoire à 100 % - 2 (13)	Sans emploi - 2
Gymnase à 100 % - 3 (20)	Gymnase à 100 % - 3
Gymnase à 50 % - 1 (7)	Sans emploi - 1

Les résultats sont exprimés en nombre et en pourcentage (%).

Dans le groupe des patients ayant suivi le gymnase, il été possible de mettre en avant que 2 patients ont mis 1 année de plus pour terminer leur gymnase.

Nous n'avons pas observé de lien entre la gravité de l'atteinte somatique et le pourcentage d'activité en ce qui concerne la gravité de l'obstruction bronchique, la présence ou non d'un diabète et une atteinte hépatique.

## 6.2. Employeur au courant de la maladie

À  $t_0$ , l'employeur ou l'école est au courant de la maladie chez 12 patients/14 (86 %), avec une information manquante pour le 15<sup>ème</sup>.

À  $t_1$ , en retirant les 4 patients sans emploi et le patient où l'information est manquante, l'employeur est au courant de la maladie chez 7 patients sur 10 (70 %).

## Discussion

Notre étude rétrospective a porté sur 15 patients qui ont transité de la pédiatrie à la médecine adulte entre 2012 et 2016. La répartition entre les 2 sexes est égale, la mutation CFTR n'étant pas liée au sexe. La maladie est, pour la grande majorité des patients, causée par la mutation  $\Delta F508$ , avec la moitié des patients homozygotes  $\Delta F508$  et l'autre moitié hétérozygotes  $\Delta F508$ . Selon la littérature, 70 % des patients sont porteurs de cette mutation, ce qui est compatible avec la répartition dans notre étude (19). Le diagnostic de mucoviscidose est posé, pour la plupart des patients, dans la petite enfance, ce qui atteste d'une bonne sensibilisation des pédiatres à cette problématique. La majorité des diagnostics sont recherchés suite à des symptômes, le plus souvent digestifs, rarement respiratoires. Toutefois, seule une minorité de diagnostics sont retenus dans la période néonatale. Ces données ne seraient pas comparables avec les patients nés en Suisse depuis 2011, car, depuis que le dépistage de la mucoviscidose fait partie du diagnostic néonatal (3), le diagnostic est plus précoce.

Cette étude permet de décrire les caractéristiques des patients au moment où l'équipe de mucoviscidose pédiatrique décide d'effectuer le passage à la consultation adulte ( $t_0$ ). Même si l'âge de la transition n'est pas fixe et réglementé, tous les patients transitent entre 17 et 18 ans (9 patients à 17 ans, 6 patients à 18 ans) ; soit le moment de la transition n'est finalement pas individualisé, poussé peut-être par la contrainte sociale, soit c'est à cet âge que la grande majorité des patients atteignent les prérequis pour une transition.

Le délai entre la consultation dite *de transition* et le premier rendez-vous adulte est de 3.9 mois en moyenne, avec un minimum de 2 semaines et un maximum de 11 mois. Néanmoins, 33 % des patients auront plus de 6 mois entre les 2 rendez-vous, ce qui suggère un problème dans le suivi de ces patients, pour lequel les guidelines internationales recommandent un suivi trimestriel (17). Une ébauche de solution serait de planifier plus rapidement les premières consultations en médecine adulte, ainsi que de rendre les patients attentifs à l'importance d'être présents à celles-ci. Ceci permettrait probablement l'instauration plus rapide d'une relation thérapeutique, et possiblement une meilleure régularité pour la suite de la prise en charge.

Au moment de la transition, la majorité des patients ont un état nutritionnel dans les limites de la norme – avec 2 patients présentant toutefois un état de dénutrition – et une atteinte pulmonaire légère, avec 80 % des patients avec un VEMS normal. La majorité des patients présentent une atteinte hépatique, le plus souvent sous la forme d'une stéatose, et la moitié des patients souffrent d'un diabète lié à la mucoviscidose. Ces valeurs reflètent l'amélioration de la prise en charge de ces patients, pour qui l'état nutritionnel et respiratoire restent préservés jusqu'à l'entrée à l'âge adulte.

## Pathologies liées à la mucoviscidose – évolution post-transition des systèmes non respiratoires

**Au niveau nutritionnel**, notre étude montre que la moitié des patients infléchissent leur CCSP au cours des 2 ans qui suivent la transition. Les facteurs influençant négativement cette CCSP sont le fait de présenter, au moment de la transition, une atteinte hépatique sévère (cirrhose ou greffe hépatique) et/ou un diabète. Il semblerait que l'absence d'atteinte endocrinienne au moment de la transition favorise le maintien de la croissance staturo-pondérale dans les courbes de référence. L'évolution négative de la croissance après la transition suggère qu'à ce moment, l'influence négative de la maladie sur la CCSP n'est plus correctement compensée, et ce malgré les moyens disponibles. L'arrêt de la nutrition entérale nocturne en médecine adulte est délétère pour l'évolution staturo-pondérale. Les suppléments nutritifs ne sont jamais rajoutés en médecine adulte bien que la moitié des patients infléchissent leur courbe. La proportion de patients en dénutrition étant plus élevée en médecine adulte qu'en pédiatrie, le pourcentage de patients recevant un supplément nutritif devrait être plus important à  $t_1$  qu'à  $t_0$ ; or, ce n'est pas le cas.

Une des explications pourrait être que l'aspect nutritionnel de la maladie prend une place moins importante pour les soignants de médecine adulte qu'en pédiatrie. Le suivi de la croissance fait partie de la surveillance systématique de tout enfant par le pédiatre, ce qui n'est pas le cas en médecine adulte. En général, une mauvaise croissance staturo-pondérale est une inquiétude très présente chez les parents, qui sont peut-être moins impliqués en médecine adulte. Le changement de suivi (absence de généraliste post-transition alors que le pédiatre est très présent avant, absence de suivi gastro-entérologique en médecine adulte alors qu'il est impliqué en pédiatrie) peut également jouer un rôle (cf. suivi médical). La perte de repères institutionnels que représente la transition ne doit pas non plus être négligée, les facteurs psycho-affectifs jouant un rôle important dans la nutrition.

Une proposition d'amélioration serait l'instauration d'un suivi diététique plus régulier, voire plus soutenu d'office durant cette période charnière, surtout chez les patients à haut risque de dénutrition (présentant une atteinte hépatique sévère ou un diabète). Il serait également bénéfique que les soignants soient sensibilisés sur ce point et puissent considérer cet aspect plus attentivement, de même que les patients.

L'impact de cet infléchissement de la croissance n'est pas évaluable par cette étude. Une étude prospective portant sur un plus grand nombre de patients serait nécessaire.

**Au niveau hépatique**, il n'y a pas de progression des atteintes avec le passage en médecine adulte. Les proportions des différents types sont comparables avec les données trouvées dans la littérature, variant entre 30 et 50 % de stéatose et 20 à 70 % de cirrhose biliaire focale (20).

**Au niveau intestinal**, il n'y a pas de recrudescence de SOD lors que les patients arrivent en médecine adulte, et presque tous les épisodes ont lieu durant l'adolescence. Cela semble indiquer que les patients avec SOD reçoivent un traitement adéquat avec une prescription correcte de laxatifs, et des conseils nutritionnels appropriés. L'absence de récurrence est également explicable par une incidence faible de SOD chez les patients atteints de mucoviscidose, décrite dans la littérature entre 15 et 25 % tous âges confondus (21). Que ce soit dans cette étude ou dans la littérature, la prévalence de SOD n'est pas plus fréquente en pédiatrie qu'à l'âge adulte (21).

**Au niveau endocrinologique**, la fonction pancréatique endocrine, surveillée par une OGTT annuelle, ne se péjore pas entre  $t_0$  et  $t_1$ . Un patient diabétique passe même d'une dépendance à l'insuline à un diabète NIR en arrêtant l'alimentation entérale. Selon la littérature et à tout âge, 33 % des patients vont présenter une intolérance au glucose versus 10 % un diabète (22). Ces pourcentages sont comparables avec cette étude concernant l'intolérance au glucose. En revanche, la proportion de patients diabétiques est beaucoup plus grande dans le groupe de patients du CHUV. Selon une étude danoise, l'insuffisance pancréatique endocrine est corrélée avec le génotype (23), avec 99 % des homozygotes  $\Delta F508$

présentant une insuffisance pancréatique versus 72 % pour les hétérozygotes  $\Delta F508$  et 36 % sans mutation  $\Delta F508$ . Dans notre étude, 100 % des homozygotes  $\Delta F508$  ont un problème de régulation du sucre, versus 75 % des hétérozygotes, et le seul sans mutation  $\Delta F508$  régule correctement son glucose.

Il est important de relever que pour nos patients, le diabète semble être un facteur prédictif d'atteinte hépatique. En revanche, une atteinte hépatique n'est pas forcément liée à un trouble du métabolisme du glucose.

**L'état ORL** reste plutôt stable, et il n'y a pas de nette péjoration quand le patient arrive en médecine adulte. Selon la littérature, presque 100 % des patients vont présenter une atteinte ORL (24), débutant en moyenne entre 5 et 14 ans (10). Ces chiffres sont nettement plus importants que ceux retrouvés dans cette étude, avec uniquement un peu plus de la moitié des patients présentant un status ORL pathologique vers 19-20 ans. Ceci peut être expliqué soit par l'absence de recherche systématique de pathologie ORL en pédiatrie et en médecine adulte, soit par le manque véridique d'atteinte ORL pour certains patients.

**Au niveau des interventions chirurgicales**, il est rare qu'un patient se fasse opérer au début de sa prise en charge en médecine adulte. Ce fait signifie probablement que l'état des systèmes habituellement opérés, notamment ORL et digestif, ne se péjore pas gravement lors de la transition.

Il n'est pas possible de se représenter clairement l'évolution de la densité osseuse, cet examen n'étant effectué qu'une seule fois pour la plupart des patients. Il est cependant important de noter qu'une grande partie des patients ne présente pas d'ostéopénie à  $t_0$  ou à  $t_1$ . Une méta-analyse des articles publiés sur le sujet recensait 38 % d'ostéopénie chez des jeunes adultes, âgés de 26.7 ans en moyenne (25). Les patients du CHUV sont plus jeunes, et présentent ainsi moins d'atteintes osseuses, avec seulement 20 % de densitométries pathologiques.

En conclusion, hormis l'aggravation sur le plan nutritionnel, la transition ne semble pas avoir d'impact sur l'évolution de la maladie au niveau des organes non respiratoires.

## Pathologies liées à la mucoviscidose – évolution post-transition du système respiratoire

Vingt pourcents des patients présentent un degré d'obstruction respiratoire « moyennement sévère » voire « sévère » à  $t_1$ , versus aucun au moment de la transition. Quarante pourcents des patients péjorent leur degré d'obstruction pulmonaire entre  $t_0$  et  $t_1$ .

Il n'y a pas de nette augmentation du nombre d'épisodes d'hémoptysie lorsque les patients arrivent en médecine adulte, et aucun patient n'a présenté d'épisode dans les deux médecines.

Sur le plan infectiologique, il n'y a pas de nette augmentation du nombre de colonisants bronchiques chez les patients suite à la transition.

Pour ce qui concerne le nombre de cures d'antibiotiques IV, celui-ci est plutôt similaire pour les patients avant et après la transition. Un unique patient voit son nombre de cures réellement augmenter après le changement de médecine, en passant d'une cure avant  $t_0$  à 6 cures entre  $t_0$  et  $t_1$ .

En conclusion, la transition semble avoir un impact négatif sur le degré d'obstruction bronchique. Néanmoins, le nombre de colonisants bronchiques et d'hémoptysies semble rester stable dans les 2 ans après le changement de médecine.

## Traitements

Les prescriptions de traitements respiratoires sont globalement similaires entre la pédiatrie et la médecine adulte, hormis pour les CSI, qui sont davantage prescrits en pédiatrie. Une majorité des patients est sous SABA, LABA et mucolytiques inhalés, ainsi qu'azithromycine per os. Les LABA sont toujours

combinés avec des CSI en pédiatrie, alors qu'ils ne le sont que pour la moitié des patients en médecine adulte. Une minorité des patients est sous LAMA, mucolytiques per os, et AB inhalés.

La prescription d'AB per os est globalement cohérente, car donnée aux patients colonisés de façon intermittente ou chronique par *Pseudomonas aeruginosa*. La majorité des patients sans prescription d'AB sont soit non colonisés, soit colonisés de façon intermittente.

La proportion de prescriptions de traitements hépato-digestifs est globalement similaire entre la pédiatrie et la médecine adulte, hormis pour les substitutions vitaminiques : la tendance montre que la médecine adulte a tendance à mettre plus de patients sous vitamines générales (27 % à  $t_0$  versus 60 % à  $t_1$ ) et liposolubles (73 % à  $t_0$  versus 100 % à  $t_1$ ). Une substitution pancréatique exocrine est prise par la totalité des patients de notre série.

Vingt-sept pourcent des patients prennent un traitement pour une congestion nasale en pédiatrie, proportion qui augmente légèrement en médecine adulte (40 %). Mais dans les 2 médecines, seulement un quart des patients avec traitement ont une atteinte ORL. Les prescriptions semblent donc surtout de type préventif.

Une minorité des patients a une prescription d'antalgiques. Soit les patients n'ont réellement pas de douleurs et n'en nécessitent pas, soit ils prennent des médicaments hors ordonnance. Une autre explication serait qu'au vu du nombre important de médicaments qu'ils doivent prendre, les patients préfèrent ne pas ajouter un comprimé de plus malgré des douleurs.

Dans la catégorie des traitements psychiatriques, il est possible de conclure que ces traitements sont pris par une minorité des patients, aussi bien en pédiatrie qu'en médecine adulte, et ce malgré la charge émotionnelle que peut occasionner une maladie chronique comme la mucoviscidose.

En conclusion, Seuls les CSI et les substitutions vitaminiques présentent un changement significatif de prescriptions, avec une forte diminution du nombre de patients sous CSI en médecine adulte, ainsi qu'une augmentation importante des prescriptions de vitamines générales.

Pour les CSI, l'étude Cochrane de 2016 conclut que ce traitement n'est pas recommandé pour la mucoviscidose, mais indiqué en association pour la prise en charge de l'asthme. Par ailleurs, il peut mener à des retards de croissance staturale (26). Dans notre étude, les patients sont suivis en pédiatrie jusqu'en 2016 au plus tard. L'étude Cochrane datant également de cette année, il est possible que les règles de prescription se soient infléchies par la suite.

En ce qui concerne l'augmentation de prescriptions de vitamines générales et liposolubles en médecine adulte, soit l'état vitaminique des patients se péjore réellement après la transition, soit la médecine adulte a tendance à prescrire plus de substitutions vitaminiques, spontanément ou sur demande des patients.

## Suivi médical

La proportion de patients avec un suivi régulier est nettement plus élevée en pédiatrie. Il est également plus fréquent que les patients passent d'un suivi régulier à irrégulier lorsqu'ils arrivent en médecine adulte, l'inverse s'étant produit uniquement pour un patient. Une des explications serait que la régularité du suivi est principalement assumée par la famille, l'entourage et les soignants du patient en pédiatrie, alors que le patient est davantage livré à lui-même en médecine adulte.

Ce paramètre est un bon marqueur de la diminution d'investissement du patient causée par la transition. Comme expliqué dans l'introduction, un nombre important de facteurs créés par le changement de médecine mènent à une augmentation du risque de désinvestissement. Aller à un rendez-vous médical est sans aucun doute l'un des éléments les plus chronophages de la maladie, sans oublier toutes les autres contraintes inhérentes à la mucoviscidose. Il serait utile de mettre en évidence les principales raisons qui amènent le patient à ne plus venir en consultation, ou à ne plus prendre de rendez-vous réguliers. Pour diminuer le temps pris pour les rendez-vous, une idée pourrait être l'implication d'une

infirmière à domicile ou d'autres moyens adaptés à une population jeune et active (consultation par Skype® par exemple). Mieux sensibiliser les patients aux bienfaits d'un suivi régulier dès leur arrivée en médecine adulte serait également important.

En ce qui concerne la compliance des patients, celle-ci est en majorité moyenne ou mauvaise. Mais contrairement à la fréquence de suivi, où une nette péjoration entre  $t_0$  et  $t_1$  est observée, la compliance reste la plupart du temps pareille entre ces deux périodes.

En conclusion, le suivi des patients est régulier en pédiatrie et devient irrégulier pour une majorité des patients en médecine adulte. La compliance est depuis le début moyenne ou mauvaise, et le reste en médecine adulte. Il est également important de noter que les paramètres de régularité du suivi et de compliance sont indépendants l'un de l'autre. Un suivi régulier n'est pas forcément accompagné d'une bonne compliance, et inversement. Une hypothèse serait que le suivi dépend davantage de facteurs extrinsèques aux patients, éléments changeant lors de la transition (entourage familial, social, médical), contrairement à la compliance, qui dépendrait plutôt du patient lui-même (relation avec sa maladie, habitude de prendre ses traitements).

Une majorité des patients ont des rendez-vous hebdomadaires chez un physiothérapeute professionnel, que cela soit en pédiatrie ou en médecine adulte. Trois patients par contre n'ont plus de physiothérapie à  $t_1$ . Soit par habitude, ils sont capables de pratiquer seuls les exercices à domicile, soit ils ne désirent plus d'accompagnement physiothérapeutique. Cette dernière explication est renforcée par le fait que ces patients ont aussi un suivi irrégulier et une mauvaise compliance, signes d'un possible désinvestissement plus global du traitement de cette maladie amené par la transition.

Une grande majorité des patients est suivie par un pédiatre ou un généraliste à  $t_0$ . Par contre, moins de la moitié sont également suivis à  $t_1$ . La tendance montre que lorsque les patients arrivent en médecine adulte, ils n'ont plus de suivi de médecine générale. Une explication serait que le pneumologue fait office de généraliste. Ceci pourrait toutefois contribuer au suivi irrégulier, le généraliste pouvant être garant du suivi au centre mucoviscidose.

Tous les patients de pédiatrie reçoivent le suivi spécifique d'un gastro-entérologue et/ou d'un hépatologue lorsqu'ils ont une atteinte de ces systèmes. Par contre, lorsqu'ils arrivent en médecine adulte, cela n'est pas toujours le cas. La tendance est semblable en ce qui concerne le suivi par un endocrinologue : la plupart des patients de pédiatrie ont ce suivi lorsqu'ils ont un trouble du métabolisme du sucre ; par contre, lorsqu'ils arrivent en médecine adulte, 3 patients ne sont pas suivis par un endocrinologue, alors qu'ils sont diabétiques. Environ la moitié des patients est suivie par un psychologue/psychiatre en pédiatrie. En revanche, une minorité de patients reçoit un accompagnement par ce type de spécialiste en médecine adulte.

En conclusion, lorsque les patients en pédiatrie ont des atteintes propres à une spécialité, ils sont suivis par le spécialiste correspondant. En médecine adulte, en revanche, plusieurs patients n'ont pas de suivis spécifiques en dehors de la consultation de mucoviscidose. Cette prise en charge permet de réduire le nombre de consultations pour des patients dont le suivi est déjà lourd. Cependant, le côté multi-systémique de la mucoviscidose justifie l'intervention de plusieurs spécialistes. Les suivis par des spécialistes sont proposés par le pneumologue de la consultation adulte de mucoviscidose du CHUV quand celui-ci détermine sa nécessité, mais un certain nombre de patients les refusent. Une solution à long terme pourrait être le regroupement des consultations spécialisées sur une journée, qui verrait le patient bénéficiaire de toutes les consultations spécialisées dont il a besoin, procédure qui pourrait être instaurée dès son arrivée en médecine adulte. Dans ce contexte, les spécialistes pourraient eux-mêmes discuter avec le patient d'un suivi plus fréquent lorsqu'ils l'estiment nécessaire.

## Formation/profession

Le pourcentage d'activité se péjore nettement lorsque les patients passent en médecine adulte. La mucoviscidose étant une maladie multi-systémique et chronique, il est facilement imaginable qu'elle ait un

impact direct sur la vie professionnelle des patients. Le paramètre le plus marquant de cette étude est que 33 % des patients sont sans emploi 2 ans après leur arrivée en médecine adulte. On peut supposer soit que l'entourage garant de la présence du jeune dans les lieux de formation est moins investi à l'âge adulte soit que les milieux professionnels sont moins adaptés aux personnes en situation de handicap que l'école. Pour contrer le taux d'invalidité et la péjoration du pourcentage d'activité, une des propositions de solution serait l'accompagnement précoce des patients par des assistants sociaux en première intention. Ces spécialistes pourraient, dans ce contexte, les conseiller avant, pendant et après leur transition, et pas uniquement quand la situation se péjore. L'autre hypothèse est que la période d'orientation professionnelle coïncide avec la période de transition médicale ; or, les deux engendrent un stress important, possiblement trop difficile à surmonter sur tous les plans.

## Conclusion

La transition ne semble pas influencer l'atteinte hépatique, pancréatique, intestinale ou ORL des patients. Les prescriptions de médicaments entre la pédiatrie et la médecine adulte sont similaires, hormis pour les corticoïdes inhalés. Durant les 2<sup>es</sup> années après la transition, l'état nutritionnel et l'atteinte respiratoire se péjorent parallèlement à une diminution de la régularité et de la diversité du suivi médical. L'intégration dans le milieu professionnel a lieu post transition et semble être moins bonne que l'intégration dans le milieu scolaire (période où le patient est suivi en pédiatrie). Ces points devraient faire l'objet d'une attention et d'une prise en charge particulière.

En résumé, plusieurs facteurs rendent cette transition complexe. Premièrement, le contexte de soins change : le patient quitte une prise en charge très organisée en pédiatrie, où il est dépendant de ses parents et des soignants, très peu autonome, pour une situation où il doit gérer lui-même une grande partie du suivi médical, des traitements et de la prise de médicaments. Par ailleurs, le lien avec l'équipe médicale en pédiatrie est généralement fort, car l'enfant est suivi depuis son plus jeune âge par les mêmes personnes. Un changement de prise en charge peut donc aboutir à une perte de repères. À cela s'ajoute la particularité de la période quand est faite la transition : ce moment coïncide exactement avec l'adolescence. Les patients sont donc dans une phase de recherche identitaire et de changements dans leur vie quotidienne, tant sur le plan familial, scolaire, professionnel ou encore social. Pour toutes ces raisons, le risque que le patient s'investisse moins dans la prise en charge de sa maladie est bien réel. Notons également que ces patients sont malades depuis leur très jeune âge, un critère de plus augmentant le risque de lassitude.

Il est important de relever que notre étude établit un lien temporel entre la transition et l'évolution négative de ces paramètres (nutrition, atteinte respiratoire, régularité et diversité du suivi, intégration du milieu professionnel), mais ne permet en aucun cas d'en établir un lien causal. Entre en ligne de compte également l'âge, l'évolution naturelle de la maladie et le type de prise en charge proposé en médecine adulte. Au sein de la transition elle-même, le moment où elle survient et la façon dont elle se déroule jouent également un rôle. Tous ces facteurs peuvent avoir un impact sur l'évolution post transition et notre étude ne permet pas de déterminer le rôle de chacun. Cependant, le bien-fondé d'une transition à un âge fixe qui plus est à un moment où les repères familiaux, professionnels et sociaux changent questionnent.

## Limitations de l'étude

L'objectif était d'inclure des patients ayant transité récemment afin d'obtenir un groupe de personnes avec des suivis et des prises en charge depuis leur naissance plus ou moins similaires. Ces patients devaient également être suivis depuis 2 ans au moins en médecine adulte. Ces deux éléments ont restreint le nombre de patients inclus à 15. Ce faible nombre de patients ne permet pas d'effectuer des tests statistiques exigeants, mais permet néanmoins de mettre en avant des tendances générales.

Les données à  $t_0$  sont récoltées la plupart du temps dans la lettre dite de transition envoyée par le pédiatre ou créée par le médecin adulte lors du début de la prise en charge. Certains éléments de l'état de santé du patient peuvent avoir été omis volontairement, car peu importants pour le soignant ou simplement omis, la prise en charge étant complexe et longue. Pour les valeurs prises à  $t_1$ , celles-ci sont recherchées sur Soarian et Archimède. Les documents n'étant pas chaque fois scannés, et les éléments devant être recherchés dans divers endroits, des erreurs sont possibles.

Les traitements utilisés dans cette étude sont issus des prescriptions. Il est donc impossible de savoir si les médicaments sont réellement pris par les patients. Les patients peuvent avoir pris des traitements non prescrits, ce qui peut aussi fausser ce paramètre.

La transition se déroule durant la période d'adolescence et notre étude ne permet pas de dire si c'est le changement de prise de charge ou la phase de la vie qui détermine nos observations. L'adolescence commençant d'habitude plus tôt – vers 13-14 ans – on peut penser que nos observations sont essentiellement liées à la transition.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Tableau 2 : Systèmes atteints par la maladie

Tableau 3 : Impact sur le développement staturo-pondéral

Tableau 4 : Impact sur la nutrition

Tableau 5 : Germes respiratoires

Tableau 6 : cures d'AB IV

Tableau 7 : Traitements respiratoires

Tableau 8 : Traitements hépato-digestifs

Tableau 9 : Traitements ORL

Tableau 10 : Autres médicaments

Tableau 11 : Formation/profession et pourcentage d'activité

## Liste des schémas

Schéma 1 : Atteintes hépatiques

Schéma 2 : Métabolisme du glucose

Schéma 3 : Atteintes ORL

Schéma 4 : Densitométrie

Schéma 5 : Degré d'obstruction bronchique

Schéma 6 : Fréquence du suivi

Schéma 7 : Compliance

Schéma 8 : Médecine générale

## Bibliographie

1. Jung A. "La mucoviscidose aujourd'hui." *Forum Médical Suisse* 17, no. 24 (June 14, 2017): 514–22. <https://doi.org/10.4414/fms.2017.02910>.
2. Kreindler JL, and Miller VA. "Cystic Fibrosis: Addressing the Transition from Pediatric to Adult-Oriented Health Care." *Patient Preference and Adherence* 7 (December 11, 2013): 1221–26. <https://doi.org/10.2147/PPA.S37710>.
3. Barben J, Rueegg CS, Schöni MH, Gallati S, Torresani T, Fingerhut R, Baumgartner, M and Kuehni CE. "Dépistage néonatal de la mucoviscidose – une histoire à succès." *Forum Médical Suisse* 13, no. 49 (December 4, 2013): 1010–12. <https://doi.org/10.4414/fms.2013.01717>.
4. Duguépéroux I, Tamalet A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Gérardin M, Desmazes-Dufeu N, and Hubert D. "Clinical Changes of Patients with Cystic Fibrosis during Transition from Pediatric to Adult Care." *Journal of Adolescent Health* 43, no. 5 (November 1, 2008): 459–65. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.03.005>.
5. Tschopp J-M. "La Mucoviscidose, un paradigme Pour La Médecine Actuelle." *Revue Médicale Suisse*, volume 7 (2011) : 802-807. <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-290/La-mucoviscidose-un-paradigme-pour-la-medicine-actuelle>.
6. Saiman L. "Microbiology of early CF lung disease." *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5 Suppl A:S367-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14980298>.
7. Smyth A, Tan KHV, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, Knox AP, and TOPIC Study Group. "Once versus Three-Times Daily Regimens of Tobramycin Treatment for Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis--the TOPIC Study: A Randomised Controlled Trial." *Lancet (London, England)* 365, no. 9459 (February 12, 2005) : 573–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17906-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17906-9).
8. Hirota, Nobuaki, and James G. Martin. "Mechanisms of Airway Remodeling." *Chest* 144, no. 3 (September 2013): 1026–32. <https://doi.org/10.1378/chest.12-3073>.
9. Brepson C. "Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy." *Travail de thèse, Université Henry Poincaré Nancy* (2010). [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2010\\_BREPSON\\_CAROLINE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_BREPSON_CAROLINE.pdf).
10. Marianowski R, Carvalho CM. "Mucoviscidose et sphère ORL". *MT pédiatrie*, volume 8, no 3 (mai 2005): 212-216. [http://www.jle.com/download/mtp-266753-mucoviscidose\\_et\\_sphere\\_orl--W8SZO38AAQEAG-GAw68AAAAH-a.pdf](http://www.jle.com/download/mtp-266753-mucoviscidose_et_sphere_orl--W8SZO38AAQEAG-GAw68AAAAH-a.pdf).
11. Girodon-Boulandet E, Costa C. "Génétique de la mucoviscidose." *MT pédiatrie*, volume 8, no 3 (mai 2005) : 126-134. [https://www.jle.com/download/mtp-266743-genetique\\_de\\_la\\_mucoviscidose--W9X0a38AAQEABYWXisAAAAG-a.pdf](https://www.jle.com/download/mtp-266743-genetique_de_la_mucoviscidose--W9X0a38AAQEABYWXisAAAAG-a.pdf).
12. Rochat I, Barrazone-Argiroffo C, Rochat T, Belli B. "Mucoviscidose" : Transition de L'adolescence à L'âge Adulte." *Revue Médicale Suisse*, volume -1. (2003) : 22787. <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2425/22787>.

13. Legroux-Gérot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, Cortet B. "Retentissement osseux de la mucoviscidose de l'adulte." *Revue du rhumatisme*, volume 79 no 1 (janvier 2012) : 40-45.  
<http://www.em-consulte.com/article/685185/retentissement-osseux-de-la-mucoviscidose-de-la-dul>.
14. Meynard A, Ambresin AE, Suris JC. "Transition aux soins adultes : une vue d'ensemble." *Revue Médicale Suisse*, volume 11 (février 2015) : 434-437.  
<https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-462/Transition-aux-soins-adultes-une-vue-d-ensemble>.
15. Suris JC, Dominé F, Akrcé C. "La transition des soins pédiatriques aux soins adultes des adolescents souffrant d'affections chroniques." *Revue Médicale Suisse*, volume 4, (2008) : 1441-1444.  
<https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-161/La-transition-des-soins-pediatriques-aux-soins-adultes-des-adolescents-souffrant-d-affections-chroniques>.
16. Mirza, Shireen, Ryan D. Clay, Matthew A. Koslow, and Paul D. Scanlon. "COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report." *Mayo Clinic Proceedings* 93, no. 10 (October 2018): 1488–1502.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026>.
17. Jankaskas JR. "cystic fibrosis adult care consensus conference report Chest" 2004 : 125 : 1S-39S.
18. Organisation Mondiale de la Santé (OMS) "IMC-Pour-L'âge." Guidelines 2007.  
[https://www.who.int/childgrowth/standards/bmi\\_for\\_age/fr/](https://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/fr/).
19. Girodon-Boulandet E, Costa C. "Génétique de la mucoviscidose ». *MT pédiatrie*, volume 8, no 3 (mai 2005) : 126-134.  
<https://www.jle.com/download/mtp-266743-genetique-de-la-mucoviscidose--W9X0a38AAQEAABYWXisAAAAG-a.pdf>.
20. Sogni P, Hubert D, Chrysostalis A. "Atteinte hépatique dans la mucoviscidose." *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, volume 29, no 12 (décembre 2015) : 1207-1210.  
<http://www.jle.com/downland/mtp-266752-atteinte-hepatique-dans-la-mucoviscidose--W9GcoX8AAQEAAABZTYBcAAAAC-a.pdf>.
21. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, and Marteau P. "Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte." *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, volume 29, no 12 (décembre 2015) : 1279-1285.  
<http://www.em-consulte.com/en/article/100128>.
22. Vantghem MC, Moussaïd-Guennoun R, Perimenis P, Marcelli-Tourvieille S, Perez T, and Wallaert B. "Le diabète de la mucoviscidose chez l'adulte." *Annales d'endocrinologie*, volume 66, no 4 (septembre 2005) : 347-354.  
<http://www.em-consulte.com/en/article/76432>.
23. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. "Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications." *Acta Paediatr* 1994 ; 83 : 72-7.
24. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT "characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis." *Acta Radiol*, 2001 ; 42(5) : 482-93.
25. Balfour Lynn, Ian M, and Welch K. "Inhaled Corticosteroids for Cystic Fibrosis." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 8 (2016).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001915.pub5>.
26. Paccou J, Zeboulon N, Gossec L, Cortet B. "Prévalence de l'ostéopénie, de l'ostéoporose densitométrique et des Fractures au Cours de la mucoviscidose de l'adulte : Résultats d'une méta-Analyse de données publiées." *Société Française de Rhumatologie* (2008).  
<http://www.rhumatologie.asso.fr/data/ModuleProgramme/PageSite/2008-1/Resume/3200.asp>.