

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge symptomatique aux nouvelles thérapeutiques

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 12 décembre 2016

par

Hélène JARRY-LACOMBE

née le 7 juillet 1989, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIEREPrésident
Mme Jeanne MOREAU Juge
M Jean-Jacques BONNIN Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2016

THÈSE N°

**Les traitements de la mucoviscidose : de la prise
en charge symptomatique aux nouvelles
thérapeutiques**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 12 décembre 2016

par

Hélène JARRY-LACOMBE

née le 7 juillet 1989, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Alexis DESMOULIEREPrésident

Mme Jeanne MOREAU Juge

M Jean-Jacques BONNIN Juge



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESEURS : Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**
Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
FAGNERE Catherine ORGANIQUE	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian (du 1.09. au 31.12.2016)	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine

HEMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

GRIMAUD Gaëlle
MEDICAMENT

CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MERCIER Aurélien

PARASITOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne
IMMUNOLOGIE

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-

MUSUAMBA TSHINANU Flora

PHARMACOLOGIE

PASCAUD Patricia
CERAMIQUES

PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

VIGNOLES Philippe
INFORMATIQUE

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin (01.09.2016 au 31.08.2017)

CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)

PHARMACIE GALENIQUE

PHAM Thanh Nhat (1.09.2016 au 31.08.2017)

CHIMIE ORGANIQUE – BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

Remerciements

A mon Président de thèse, Monsieur Alexis DESMOULIERE,

Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et pour votre enseignement durant mes années d'études. Je vous prie de croire à l'expression de mon respect le plus sincère.

A ma directrice de thèse, Madame Jeanne MOREAU,

Pour avoir accepté de diriger mon travail, pour votre disponibilité, votre soutien, votre gentillesse et votre sympathie. Ainsi que vos conseils avisés. Je vous suis particulièrement reconnaissante pour votre implication dans ce jury.

A Monsieur Jean-Jacques BONNIN,

Pour votre enseignement et vos conseils durant les six mois de mon stage. Grâce à vous et à votre équipe ces six mois ont été très enrichissant tant sur le plan professionnel que personnel. Merci d'avoir accepté de juger mon travail en ce jour si important pour moi. Soyez assuré de toute ma sympathie.

A Fabienne,

Pour m'avoir inspiré ce sujet. J'admire votre force, votre courage, votre gentillesse, votre dévotion envers les autres, votre bonne humeur et le fait que vous ne vous apitoyez jamais sur vous-même. Sans vous cette thèse n'existerait pas. De plus je tiens à souligner le magnifique travail que vous faites avec l'association E.M.U.L (ensemble contre la mucoviscidose en limousin). Vous êtes une femme extraordinaire.

A mes parents, à ma sœur, à ma famille,

Merci pour votre soutien, votre présence au quotidien et vos précieux conseils.

A tous mes amis, Amélie, Anne, Camille, Elodie, Florence, Laetitia, Laurianne, Marie, Marine, Rémi, Sophie et Virginie pour tous ces moments passés ensemble.

A mes grands-parents : Claude, Colette et René partis trop tôt.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Introduction	12
1. La mucoviscidose	14
1.1. Epidémiologie	14
1.2. Le gène et la protéine CFTR.....	15
1.2.1. Gène et transmission de la maladie	15
1.2.2. La protéine CFTR	15
1.2.2.1. Sa structure.....	16
1.2.2.2. Ses fonctions	17
1.2.3. Les différentes mutations	18
1.2.3.1. Classe 1	19
1.2.3.2. Classe 2.....	19
1.2.3.3. Classe 3.....	19
1.2.3.4. Classe 4.....	19
1.2.3.5. Classe 5.....	20
1.2.3.6. Classe 6.....	20
1.2.4. La relation génotype/phénotype	20
1.2.5. Les gènes modificateurs	21
1.3. Diagnostic.....	22
1.3.1. Test de la sueur	22
1.3.2. Dépistage néonatal	23
1.3.3. Diagnostic prénatal	25
1.3.4. Diagnostic clinique	26
1.4. Manifestations cliniques.....	26
1.4.1. Manifestations respiratoires	27
1.4.1.1. Signes cliniques	28
1.4.1.2. Inflammation	29
1.4.1.3. Infection	29
1.4.1.4. Les complications.....	34
1.4.2. Manifestations digestives	35
1.4.2.1. Atteinte pancréatique	35
1.4.2.2. Atteintes intestinales	35
1.4.2.3. Atteinte hépatobiliaire.....	37
1.4.2.4. Reflux gastro-œsophagien	37
1.4.2.5. Atteintes nutritionnelles	37
1.4.3. Autres manifestations	38
1.4.3.1. Atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL)	38
1.4.3.2. Manifestations génitales.....	38
1.4.3.3. Diabète	38
1.4.3.4. Manifestations rhumatologiques.....	39
1.4.3.5. Manifestations cardiaques.....	39
1.4.3.6. Au niveau des glandes sudoripares	39
2. Les traitements médicamenteux	40
2.1. De la sphère respiratoire.....	40
2.1.1. L'antibiothérapie	40
2.1.1.1. Active sur Haemophilus influenza	40
2.1.1.2. Active sur Staphylococcus aureus.....	40
2.1.1.3. Active sur Pseudomonas aeruginosa	42
2.1.1.4. Active sur le complexe Burkholderia cepacia	44
2.1.1.5. Active sur Achromobacter xylosoxidans	45
2.1.1.6. Active sur Stenotrophomonas maltophilia	45
2.1.2. Les antifongiques.....	45
2.1.3. Traitement de l'inflammation	46

2.1.3.1. L'azithromycine	47
2.1.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	47
2.1.3.3. Les corticoïdes	48
2.1.4. L'aérosolthérapie	48
2.1.4.1. Les différents aérosols	49
2.1.4.2. Les produits administrés	54
2.1.5. L'oxygénothérapie.....	64
2.2. De la sphère digestive	66
2.2.1. Traitement de l'atteinte pancréatique	67
2.2.2. Traitement de l'atteinte hépatique	68
2.2.3. Le traitement du diabète	69
2.2.4. Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO)	71
2.2.5. Autres traitements à visée digestive.....	71
2.2.5.1. Traitement de l'iléus méconial.....	71
2.2.5.2. Traitement du syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID)	72
2.2.5.3. Traitement de la constipation	72
2.2.5.4. Les mucolytiques par voie orale	72
2.3. La nutrition.....	73
2.3.1. Les oligo-éléments.....	73
2.3.2. Les compléments nutritionnels oraux.....	74
2.3.3. La nutrition entérale	74
2.4. Le traitement de la déminéralisation osseuse	75
2.4.1. Supplémentation en vitamine D et calcium	75
2.4.2. La supplémentation en vitamine K	76
2.4.3. Les bisphosphonates	76
2.5. La vaccination.....	77
2.5.1. Les vaccins du calendrier vaccinal [105,106]	79
2.5.1.1. La diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.....	79
2.5.1.2. La coqueluche.....	79
2.5.1.3. Haemophilus influenzae de type B	79
2.5.1.4. Le pneumocoque	79
2.5.1.5. L'hépatite B.....	80
2.5.1.6. Rougeole, oreillons et rubéole (ROR).....	80
2.5.1.7. Le papillomavirus humain.....	80
2.5.1.8. Le méningocoque du groupe C	80
2.5.1.9. La tuberculose	80
2.5.1.10. La grippe.....	81
2.5.2. Les vaccins recommandés [105].....	81
2.5.2.1. La varicelle.....	81
2.5.2.2. L'hépatite A.....	81
2.6. Les nouvelles thérapeutiques	81
2.6.1. La thérapie protéique	81
2.6.1.1. Mutations de classe 1	81
2.6.1.2. Mutations de classe 3	82
2.6.1.3. Mutations de classe 2	84
2.6.1.4. Les mutations de classe 4 à 6	86
2.6.2. La thérapie génique	86
3. La prise en charge non médicamenteuse	88
3.1. La kinésithérapie respiratoire	88
3.1.1. Son rôle	88
3.1.2. Les différentes techniques de drainage bronchique	89
3.1.2.1. Manuelles	89
3.1.2.2. Instrumentales	90
3.1.3. Adaptation selon l'âge.....	92

3.1.3.1. Le nourrisson	92
3.1.3.2. Le petit enfant	93
3.1.3.3. Le grand enfant	94
3.1.3.4. Le pré-adolescent et l'adolescent	95
3.1.4. Déroulement d'une séance	95
3.1.4.1. La préparation au drainage bronchique	95
3.1.4.2. Le drainage bronchique	96
3.1.4.3. La toux	96
3.1.4.4. L'expectoration	96
3.2. La greffe pulmonaire	97
3.2.1. Sélection des patients	97
3.2.1.1. Critères d'inscription sur liste d'attente	97
3.2.1.2. Les contre-indications	98
3.2.1.3. Le bilan pré-greffe	100
3.2.1.4. Le moment de l'inscription sur liste d'attente	101
3.2.2. Préparation du patient à la transplantation pulmonaire	101
3.2.2.1. Réhabilitation générale avec réentraînement à l'effort	101
3.2.2.2. Préparation nutritionnelle	102
3.2.2.3. Préparation psychologique	102
3.2.3. Les complications après transplantation pulmonaire	103
3.2.3.1. L'œdème de reperfusion ou défaillance primaire de greffon	103
3.2.3.2. Les infections	103
3.2.3.3. Le rejet aigu	104
3.2.4. La prise en charge post-greffe	104
3.2.4.1. Traitement d'induction	104
3.2.4.2. Traitement d'entretien	104
3.3. L'activité physique	107
4. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de la mucoviscidose	109
4.1. Rôle d'écoute et de suivi du patient	109
4.2. Rôle d'information	109
4.3. Rôle de prévention	110
Conclusion	111
Références bibliographiques	112

Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose Broncho-pulmonaire Allergique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNc : Acide Désoxyribonucléique complémentaire

AFE : Augmentation du Flux Expiratoire

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

AUDC : Acide Ursodesoxycholique

ATP : Adénosine Triphosphate

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CMV : Cytomégalovirus

CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

CRCM : Centre de Ressource et de Compétence de la Mucoviscidose

DA : Drainage autogène

DP : Dossier Pharmaceutique

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

ECG : Electrocardiogramme

ELPr : Expiration Lente Prolongée

ELTGOL : Expiration lente Totale à Glotte Ouverte en Latérodécubitus

EMA : European Medicines Agency

ENaC : Epithelial Sodium Channel

FDA : Food and Drug Administration

GSH : Glutathion sous forme réduite

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LTB4 : Leucotriène B4

MBL2 : Mannose Binding Lectin 2

MNT : Mycobactéries non tuberculeuses

ORCC : Outwardly Rectifying Chloride Channel

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

PA : *Pseudomonas aeruginosa*

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

PEP : Pression Expiratoire Positive

PKA : Protéine Kinase A

PKC : Protéine Kinase C

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

RhDNase : Désoxyribonucléase Recombinante humaine

ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène

SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline

SNG : Sonde Nasogastrique

SOID : Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale

SSH : Sérum Salé Hypertonique

TGFB1 : Transforming Growth Factor Beta 1

TIR : Trypsine Immunoréactive

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

Introduction

La mucoviscidose, ou cystic fibrosis dans les pays anglo-saxons, est une maladie génétique héréditaire définie par un dysfonctionnement des glandes exocrines entraînant des sécrétions muqueuses abondantes et visqueuses ainsi que des sécrétions sudorales riche en chlore et en sodium. Cette maladie est très polymorphe, elle touche le système respiratoire, le système digestif, le tractus génital et les glandes sudoripares [1].

Les signes de cette maladie sont connus depuis très longtemps. En effet des références ont été découvertes dans le folklore médiéval en Europe de l'Est prédisant la mort d'un enfant qui a un goût « salé » quand on l'embrasse. A cet époque, les gens pensaient que ces enfants étaient ensorcelés. En 1606, un professeur de médecine espagnol Alonso y de los Ruyzes de Fonteca décrit qu'après avoir frotter ses doigts sur le front des patients ensorcelés, ses doigts ont un goût salé. Vers le milieu des du XVII^{ème} siècle, des cas de stéatorrhées vraisemblablement due à une insuffisance pancréatique ont été décrits. Entre le XIX^{ème} et le début du XX^{ème} siècle des archives associent une stéatorrhée, des complications du méconium et des lésions pancréatiques. En 1905, Landsteiner a publié la première description moderne de l'iléus méconial associé à un dysfonctionnement du pancréas. Au début du XX^{ème} siècle, on voit apparaître les premières publications associant une pathologie pulmonaire, une diarrhée, une fonction pancréatique anormale avec une stéatorrhée familiale congénitale. A cette époque la maladie n'était pas encore nommée. Au cours des années 1930, les descriptions se concentrent essentiellement sur l'atteinte pancréatique et la stéatorrhée si bien que les auteurs apparentent ces symptômes à une forme de maladie cœliaque même si des complications pulmonaires sont présentes. En 1936, le pédiatre suisse, Guido Fanconi a décrit la maladie sous le terme de « fibrose kystique du pancréas et broncheectasie » en la reconnaissant comme étant distincte de la maladie cœliaque. En 1938, la pédiatre américaine, Dorothy Hansine Anderson a utilisé le terme « fibrose kystique du pancréas » pour nommer la maladie. La dénomination de *mucoviscidosis*, pour mucoviscidose, fut employée pour la première fois en 1945 par le docteur Sydney Farber car il était convaincu que la maladie était due à une diffusion généralisée du mucus épaissi. Le terme *mucoviscidosis* vient de mucus et visqueux. En employant ce terme il voulait contester la dénomination d'Anderson trop centrée sur le pancréas. En 1946, Anderson et Hodges ont prouvé que la maladie était génétique et résultait d'une mutation autosomique récessive. En 1948, une forte vague de chaleur eut lieu à New-York entraînant une prostration chez certains patients du docteur Anderson à l'hôpital de Columbia. Cette prostration était précipitée par une importante perte en sel. Suite à cet évènement Paul di Sant'Agnese découvre les anomalies électrolytiques présentes dans la

sueur des malades. En 1953, il fait part de ses recherches à la société pédiatrique américaine, qui au bout de plusieurs années reconnaitra cette anomalie électrolytique comme étant une composante fondamentale de la maladie. Durant les années 1960 et 1970, il y eut beaucoup de recherches afin d'unifier les symptômes disparates de la maladie, mais qui au final donnèrent très peu d'informations. En 1985, les études menées par Tsui et ses collaborateurs ont permis de localiser le gène de la mucoviscidose sur le bras long du chromosome 7. Par la suite, les équipes de Tsui, Collins et Riordan isolent et clonent le gène responsable de la mucoviscidose. Ce gène code pour une protéine qu'ils nommeront CFTR pour (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) [2].

La prise en charge de la mucoviscidose est très complexe. En France, elle est considérée comme une affection de longue durée (ALD) et à ce titre bénéficie d'une prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Pour comprendre les traitements, il faut avant tout connaître la maladie, c'est pourquoi ma première partie sera consacrée à la pathologie. Puis nous verrons les différents traitements médicamenteux disponibles ou encore à l'étude. Ensuite, nous nous intéresserons à la prise en charge non médicamenteuse de la maladie incluant la kinésithérapie respiratoire, la greffe pulmonaire et l'activité physique. Pour terminer, nous verrons brièvement le rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie.

1. La mucoviscidose

1.1. Epidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives dans la population caucasienne. En Europe, elle touche un enfant sur 3500 naissances [3]. L'incidence de la maladie est très variable selon les populations. En effet, les populations africaines et asiatiques sont nettement moins touchées avec respectivement comme fréquence 1/15000 et 1/30000, tandis qu'en Amérique du Nord la prévalence est sensiblement la même qu'en Europe. Il existe également une variabilité au sein des pays, en France, certaines régions sont plus touchées comme la Bretagne ou le Nord tandis que le sud-ouest lui est moins touché [4]. En France, la fréquence des hétérozygotes pour la maladie, c'est-à-dire des porteurs sains, est de 1/25 ce qui représente environ 2 millions d'individus. Dans la mucoviscidose il n'y a pas de sexe ratio, la maladie touche autant les hommes que les femmes [5].

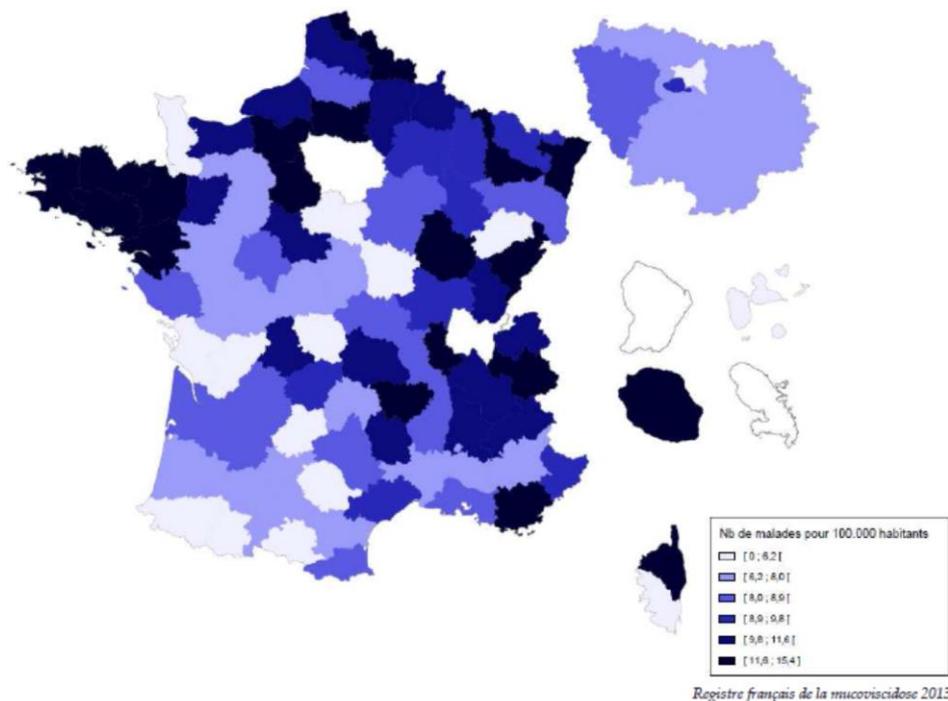


Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département en 2013 [6]

Actuellement, on estime que la mucoviscidose concerne environ 7000 personnes en France et 75000 dans le monde [7]. Autrefois, la mucoviscidose était considérée comme une maladie d'enfant étant donné la faible espérance de vie mais depuis 2013 le registre français de la mucoviscidose compte plus d'adultes que d'enfants atteints par cette maladie [6]. Les grandes avancées réalisées ces dernières années ont permis d'améliorer la qualité de vie et

l'espérance de vie des malades. A l'heure actuelle l'espérance de vie à la naissance des patients est d'environ 52 ans alors qu'en 1965 elle n'était que de 7 ans [8].

1.2. Le gène et la protéine CFTR

1.2.1. Gène et transmission de la maladie

Le gène CFTR a été identifié en 1989 sur le bras long du chromosome 7 (position 7q31). Il est composé de 230 kilobases. La mucoviscidose est une maladie à transmission autosomique récessive. Ainsi pour en être atteint il faut être porteur de deux mutations, l'une venant du père et l'autre de la mère. Les deux parents doivent chacun posséder un gène muté pour qu'il y ait un risque de transmettre la maladie [9].

Lors de chaque grossesse pour un couple d'hétérozygotes le risque de transmettre la maladie est toujours de 1 sur 4. La probabilité d'avoir un enfant porteur sain est de 2 sur 4 et la probabilité d'avoir un enfant non malade ne pouvant pas transmettre la maladie est de 1 sur 4.

Dans le cas où un des parents est atteint de la mucoviscidose tout dépendra du conjoint. Si le conjoint est également atteint, tous les enfants seront malades. En revanche, si le conjoint est porteur sain la probabilité d'avoir un enfant malade sera 1 sur 2 et celle d'avoir un enfant porteur sain sera également de 1 sur 2. On doit encore envisager l'hypothèse où le conjoint ne possède aucune mutation identifiée de la mucoviscidose. Ici la probabilité d'avoir un enfant malade est quasiment nulle. On ne peut néanmoins pas l'exclure totalement dans la mesure où l'avance de la génétique ces prochaines années pourrait permettre d'identifier de nouvelles mutations de la mucoviscidose. [10]

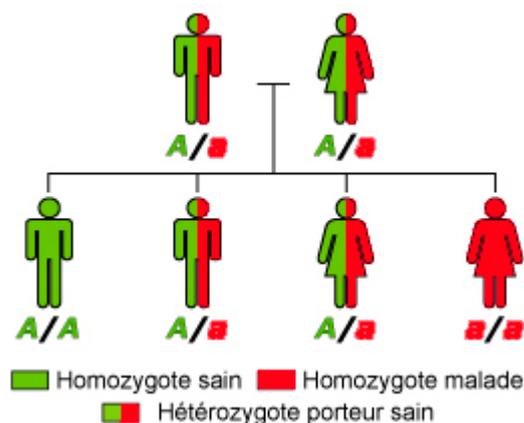


Figure 2 : Transmission de la mucoviscidose chez un couple hétérozygote [11]

1.2.2. La protéine CFTR

L'acide ribonucléique messager (ARNm) issu du gène CFTR est constitué de 27 exons codant la chaîne de 1480 acides aminés formant la protéine CFTR [5]. Cette protéine est une glycoprotéine, elle a une masse de 170 kilodaltons. Elle est retrouvée au niveau de la

membrane apicale des épithéliums sécrétoires de nombreux organes tels que le poumon, le foie, les glandes salivaires, les sinus, les glandes sous muqueuses du pancréas et de l'intestin proximal, la vésicule biliaire, les canaux hépatiques, la thyroïde, l'utérus et les tubes collecteurs du rein [9].

1.2.2.1. Sa structure

La protéine CFTR fait partie de la famille des protéines ATP-binding cassette également appelé transporteur ABC. C'est un canal permettant le transport de divers substrats d'un côté à l'autre de la membrane de la cellule. Cette famille emploie l'ATP (adénosine triphosphate) comme source d'énergie afin de transporter les substrats. La protéine est constituée de deux domaines de liaison des nucléotides (NBD1 et NBD2), de deux domaines transmembranaires (TMD1 et TMD2) et d'un domaine intracellulaire de régulation (domaine R).

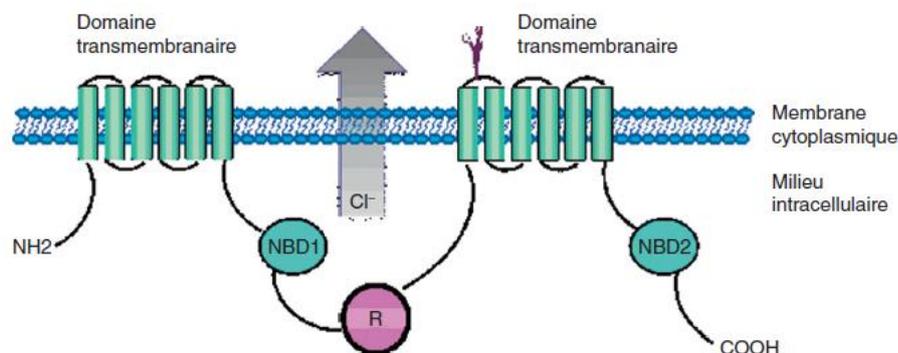


Figure 3 : Structure de la protéine CFTR [12]

Les domaines NBD1 et NBD2 sont situés au niveau de la face cytoplasmique de la membrane, ce sont les sites de fixation et d'hydrolyse de l'ATP qui fournit l'énergie nécessaire au transport des solutés. L'hydrolyse de l'ATP au niveau du domaine NBD1 entraîne l'ouverture du canal, tandis que sur le domaine NBD2 conduit à sa fermeture [13].

Les deux domaines transmembranaires sont également appelés domaines hydrophobes, ils sont constitués chacun de six hélices α et constituent le pore du canal. Ce sont les segments membranaires M1, M5, M6 et M12 qui sont impliqués dans la formation du pore. Le domaine TMD1 aurait un rôle important dans la sélectivité et la conductance du canal.

Le domaine R est un domaine hydrophile, il constitue une spécificité de la protéine CFTR, étant donné que les autres membres des transporteurs ABC ne l'ont pas. Ce domaine régulateur comporte plusieurs sites de phosphorylation par les protéines kinases A et C (PKA et PKC). L'étape de phosphorylation du domaine R par les PKA et PKC est indispensable à l'ouverture du canal chlore par l'ATP. [14]

L'ouverture du canal chlore est déterminée tout d'abord par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui stimule la PKA. La PKA phosphoryle à son tour le domaine R. Cette

phosphorylation entraîne l'hydrolyse de l'ATP sur les domaines NBD. Cet enchaînement de réactions aboutit à des changements de conformation permettant l'ouverture du canal.

1.2.2.2. Ses fonctions

1.2.2.2.1. Canal chlore

La principale fonction de la protéine CFTR est d'être un canal pour le transport transmembranaire d'ions chlorure. La protéine CFTR est à l'état normal un canal chlore de faible conductance dont la régulation est effectuée par l'AMPc. Le passage des ions à travers la membrane épithéliale se fait au travers du pore selon un gradient électrochimique [15].

Dans les cellules épithéliales de type sécrétrices, comme les cellules pulmonaires, l'ouverture du canal entraîne la sortie des ions chlorure de la cellule. Ce transport actif d'ions chlorures s'accompagne également d'un transport passif d'eau selon un gradient osmotique. Dans la mucoviscidose le canal CFTR est soit absent, soit défectueux, entraînant ainsi la rétention du chlore et de l'eau à l'intérieur de la cellule, ce qui aboutit à un déséquilibre des flux hydro-électrolytiques altérant par conséquent l'hydratation des sécrétions exocrines et notamment du mucus. Tout ceci détériore les propriétés rhéologiques normales des sécrétions muqueuses, elles deviennent anormalement épaisses et visqueuses et sont responsables des phénomènes d'obstruction, de stase et de surinfection au niveau des différents organes cibles [9].

En revanche, pour les glandes sudoripares, qui ont un épithélium de type absorbant, le gradient électrochimique est inversé. Le flux d'ions chlorures se fait de la lumière vers l'intérieure de la cellule. Chez les patients atteints de la mucoviscidose les ions chlorures vont donc rester à l'extérieur de la cellule. Ce phénomène est à l'origine de la sueur anormalement riche en chlorures dans la mucoviscidose. Cette caractéristique va être utilisée pour le dépistage de la maladie lors du test de la sueur [13].

1.2.2.2.2. Protéine régulatrice de la conductance membranaire

La protéine CFTR joue un rôle important dans la régulation d'autres canaux. En effet la présence de la protéine CFTR fonctionnelle est indispensable à l'activation du canal ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel) par les PKA. L'ORCC est un canal chlore lui aussi régulé par l'AMPc qui permet donc la sortie des ions chlores en dehors de la cellule. Lorsque la protéine CFTR est inactive la rétention des ions chlorures à l'intérieur de la cellule est donc majorée [14].

De plus le canal CFTR intervient dans la régulation du sodium puisqu'il inhibe les canaux ENaC (Epithelial Sodium Channel), sensibles à l'amiloride, dont le rôle est de permettre l'absorption de sodium et d'eau dans les cellules épithéliales. Ce canal est présent notamment

au niveau de la membrane apicale des cellules pulmonaires. Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'inhibition est levée. Ainsi le sodium et l'eau entrent dans la cellule et cela participe à la déshydratation des sécrétions [9].

1.2.2.3. Autres fonctions

La protéine CFTR aurait une influence sur le pH intracellulaire. L'activation du canal CFTR par l'AMPc entrainerait une acidification du pH du cytoplasme ou des endosomes. Ce phénomène a été observé chez différents types de cellules (cellules CFPAC, fibroblastes NIH 3T3, fibroblastes Swiss 3T3, cellules épithéliales mammaires C127...) mais ce n'est pas le cas pour toutes les cellules. Le canal CFTR intervient également dans les mécanismes d'endocytose et d'exocytose. Son activation par l'AMPc inhibe l'endocytose et favorise l'exocytose dans la cellule normale. A l'état normal le canal CFTR est perméable au glutathion sous sa forme réduite (GSH), c'est l'antioxydant extracellulaire le plus abondant au niveau des poumons. Chez les patients atteints de la mucoviscidose le taux de GSH est fortement réduit. Enfin la protéine CFTR influencerait l'activation des canaux potassium épithéliaux par l'AMPc. Ces canaux potassium sensibles à l'ATP font partie de la famille des canaux potassium rectifiants entrants (KIR) qui interviennent dans le recyclage du potassium [14].

1.2.3. Les différentes mutations

Actuellement, plus de 1900 mutations ont été identifiées [12]. Elles sont réparties en six classes selon leur incidence sur la protéine CFTR. Dans les classes 1, 2, 5 et 6 les mutations « entraînent des anomalies de la quantité de protéine CFTR présente à la membrane apicale ». Tandis que les mutations de classe 3 et 4 aboutissent à « un défaut de fonction de la protéine ». [16]

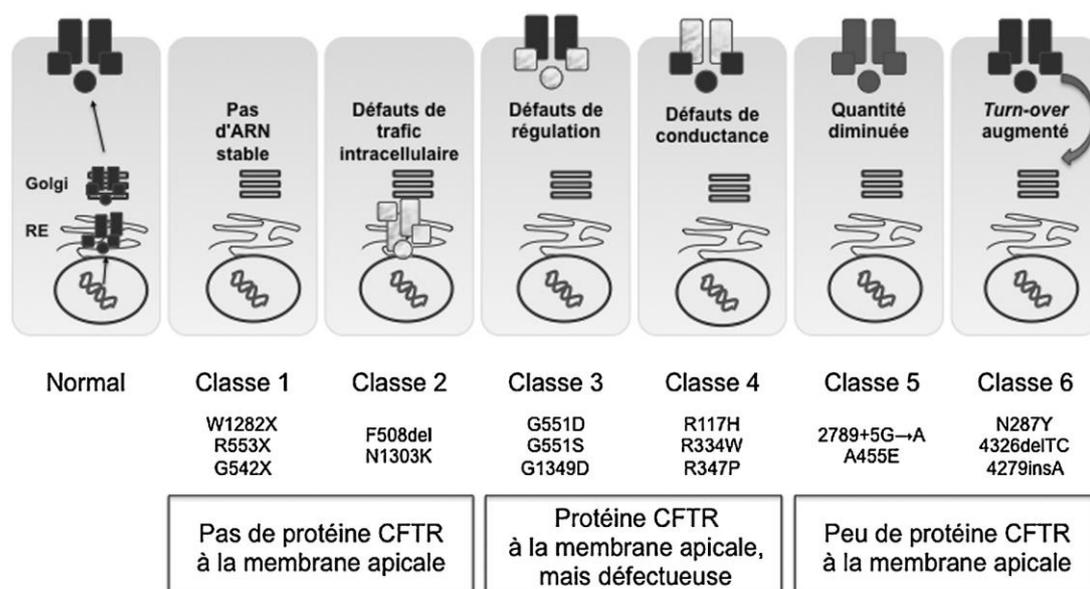


Figure 4 : Expression de la protéine CFTR selon la classe de mutation [16]

1.2.3.1. Classe 1

Dans cette classe on regroupe les mutations non-sens ou faux-sens qui entraînent l'apparition d'un codon stop anormal affectant la synthèse de la protéine. Cela aboutit à l'apparition d'un ARNm instable qui sera vite dégradé entraînant ainsi l'arrêt prématuré de la synthèse de la protéine. La protéine CFTR obtenue est « tronquée », elle sera donc plus rapidement détruite et ne sera par conséquent pas présente au sein de la cellule. Les mutations de classe 1 aboutissent donc à une absence totale de protéine. Les plus répandues dans la population sont les mutations W1282X, R553X, et G542X. [16]

Dans le monde, elles représentent environ 10% des mutations, leur fréquence est nettement augmentée dans la population israélienne puisque 60% des patients sont porteurs d'une mutation de classe 1. [17]

1.2.3.2. Classe 2

Les mutations de classe 2 altèrent le processus de maturation de la protéine et provoquent des anomalies au niveau du trafic intracellulaire de cette dernière. La protéine est dégradée prématurément dans le système réticulo-endoplasmique [17]. Dans cette classe également il n'y aura pas de protéine au niveau de la membrane apicale des cellules. La mutation la plus fréquente au monde, F508del, fait partie de cette classe. Dans la mutation F508del il manque un résidu phénylalanine en position 508 d'où son nom. En France et en Europe, 80% des personnes atteintes de la mucoviscidose sont porteuses de cette mutation sur au moins un allèle.

1.2.3.3. Classe 3

Les mutations appartenant à cette classe provoquent un défaut de la régulation dans l'ouverture du canal chlore. La protéine CFTR est présente à la membrane apicale des cellules mais elle est défectueuse. Ces mutations sont le plus souvent localisées au niveau des domaines de fixation de l'ATP et entraînent une anomalie de fixation ou de l'hydrolyse de l'ATP. L'une des mutations de classe 3 la plus fréquente est la G551D, elle se situe dans le domaine NBD1 et aboutie à un défaut d'ouverture du canal chlore [12]. Dans le monde 5 à 6% des patients sont porteurs d'une mutation de classe 3 sur au moins un allèle.

1.2.3.4. Classe 4

Dans les mutations de classe 4, la protéine est présente à la membrane des cellules mais elle a un défaut de conductance ce qui altère la perméabilité du canal chlore. Certaines de ces mutations sont situées au niveau des domaines transmembranaires de la protéine. On retrouve par exemple dans cette classe les mutations R117H, R334W et R347P.

1.2.3.5. Classe 5

Les mutations de classe 5 aboutissent à une protéine normale mais présente en quantité réduite dû à une instabilité de l'ARNm.

1.2.3.6. Classe 6

Dans les mutations de classe 6, la protéine CFTR est exprimée en faible quantité à la membrane apicale des cellules car son turn-over est augmenté à cause d'une anomalie de stabilité de la protéine. Les plus fréquemment retrouvées sont 4326delTC et Q1412X qui génèrent des protéines tronquées.

1.2.4. La relation génotype/phénotype

La corrélation entre le génotype et le phénotype est complexe dans la mucoviscidose. Cela est dû à la diversité des mutations, au fait que certaines mutations sont capables d'exercer plusieurs effets et donc ainsi d'appartenir à plusieurs classes et également qu'aujourd'hui encore on ne connaît pas le mécanisme de perte de fonction CFTR de plusieurs mutations. De nombreuses études ont essayé d'établir un lien entre le génotype des patients et les manifestations cliniques. Malheureusement les interrogations subsistent toujours car le lien entre génotype et phénotype n'a été retrouvé que pour un nombre très limité d'expressions phénotypiques. Ces études montrent une corrélation génotype/phénotype sur l'atteinte pancréatique [18]. Les mutations des classes 1, 2 et 3 sont fréquemment associées à des phénotypes cliniques plus sévères que les mutations des classes 4, 5 et 6 qui elles sont associées à des phénotypes plus modérés de la mucoviscidose. En ce qui concerne la pathologie respiratoire aucune relation n'a pu être mise en évidence.

Généralement l'association de deux mutations « sévères » est habituellement observée dans les formes classiques de mucoviscidose chez l'enfant avec une insuffisance pancréatique. La combinaison d'une mutation « sévère » et d'une mutation « modérée » aboutie plutôt à une forme modérée de la maladie de révélation plus tardive et avec une suffisance pancréatique. L'association de deux mutations « modérées » peut être constatée chez des hommes adultes ayant une stérilité isolée par absence bilatérale des canaux déférents ou chez des patients présentant une symptomatologie à prédominance pancréatique ou respiratoire [19].

L'expression clinique de la maladie dépend du niveau d'activité de la protéine CFTR. Plus le niveau fonctionnel de CFTR est bas, plus le tableau clinique de la maladie est sévère. Lorsque le seuil de fonctionnement est inférieur à 10%, une faible variation est suffisante pour modifier de façon importante le phénotype [20].

Néanmoins, même si le type de mutation de CFTR peut influencer la sévérité de la maladie, une grande variabilité existe chez les patients, même au sein d'une famille, même

porteurs des mêmes mutations [12]. Le génotype seul ne permet donc pas de prédire l'évolution individuelle de la maladie. Cela suggère par conséquent que l'expression clinique de la maladie est modulée par des facteurs environnementaux et par des facteurs génétiques nommés gènes modificateurs [21].

1.2.5. Les gènes modificateurs

Ces dernières années de nombreuses recherches ont été mené sur les gènes modificateurs dans la mucoviscidose pour aider à mieux comprendre la grande variabilité de l'expression clinique de la maladie.

Les premières études ont été réalisées selon la méthode « gène candidat », cela consiste à rechercher et analyser des gènes et variants de gènes pouvant jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie [12].

L'atteinte pulmonaire étant la première cause de morbi-mortalité à ce jour, de nombreuses recherches portent sur les gènes modificateurs associés à la sévérité de cette atteinte. On distingue plusieurs gènes susceptibles de moduler l'atteinte pulmonaire. Le TGFB₁ (*Transforming growth factor beta 1*) ou facteur de croissance en français est « une cytokine multifonctionnelle qui régule la prolifération et la différenciation de différents types cellulaires » [22]. Plusieurs études montrent que certains variants du TGFB₁ (les allèles -509TT et le codon 10CC) seraient liés à une diminution de la fonction respiratoire. La Mannose Binding Lectin 2 (MBL2) est une protéine produite par le foie impliquée dans la réponse infectieuse. Elle peut se lier à certaines bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa*, ou *Staphylococcus aureus*. Les résultats des études sont contradictoires mais il semblerait pour certains que MBL2 serait associé à une altération prématurée de la fonction respiratoire. Certaines interleukines (IL) sont également mises en cause comme l'IL-8, dont des variants seraient liés à une altération du VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde), et l'IL-10 dont les variants auraient un impact sur la colonisation par *Aspergillus fumigatus*. Le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF-α), une cytokine pro-inflammatoire, pourrait être associé à une expression plus sévère de la pathologie respiratoire mais les résultats sont controversés. Enfin les Glutathione-S-transferase (GST) qui sont des enzymes détoxifiantes auraient un impact sur l'atteinte pulmonaire. Cette stratégie « gène-candidat » a des limites car les études comportent des effectifs de patients limités [23].

Depuis quelques années des consortiums de recherche des gènes modificateurs se sont créés pour permettre l'étude de plus larges cohortes de patients et le recueil de nombreuses données cliniques standardisées. En 2011 le consortium américain a réalisé une étude du génome entier chez plus de 3000 malades [24]. Cela a permis de mettre en exergue sept régions dont la corrélation avec la sévérité de l'atteinte pulmonaire était plausible, à proximité des gènes APIP/EHF, HLA-DRA, EEA1, AGTR2, SLC8A3, CDH8 et AHRR. Parmi eux la

région APIP/EHF (position 11p13), ayant un rôle dans l'apoptose, était spécialement significative. Une autre région intéressante présente sur le chromosome 20q13.2 a pu être mise en évidence en comparant des patients issus de mêmes fratries. Une autre étude réalisée par M.J Emond et al. a mis en lumière un variant du gène CAV2 (variant faux sens rs8940) corrélé à la précocité de la colonisation des voies ariennes par *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que plusieurs variants du gène TMC6 corrélé quant à eux à l'absence de colonisation [25]. TMC6 (Transmembrane Chain Like-6) est une protéine transmembranaire qui aurait un rôle dans la réponse inflammatoire et virale. CAV2 code pour une protéine nommée Caveolin-2 dont le rôle serait de réguler l'endocytose et elle interviendrait également dans la défense de l'hôte. Lors d'une étude sur le génome entier effectuée chez des patients nord-américains, il a été mis en évidence deux gènes modificateurs associés au diabète. Ces gènes sont TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) et SLC26A9 [26]. Ce dernier était déjà connu du consortium international et avait été corrélé au risque de naître avec un iléus méconial [12].

1.3. Diagnostic

1.3.1. Test de la sueur

Le test de la sueur se compose de trois étapes : stimulation de la sécrétion de la sueur, recueil et analyse des chlorures sudoraux. Ce test est réalisé dans un centre de ressource et de compétence de la mucoviscidose (CRCM), le patient doit peser au moins 3kg et être âgé de trois semaines de vie au minimum.

Lors des premiers tests de la sueur en 1953 la stimulation s'effectuait par stimulation thermique par la méthode « de la couverture » ou de la « lampe chauffante » mais cela a été abandonné car la sudation était souvent insuffisante et surtout il y avait un risque non négligeable de brûlures. Actuellement, la stimulation est chimique grâce à la pilocarpine et à l'application d'un courant électrique de faible intensité. Ce test s'effectue en général sur la face interne du bras surtout chez le nourrisson. Il est plus rarement effectué sur la face interne de la cuisse ou du mollet. Si l'on prend l'exemple du bras une électrode est placée au-dessus du coude et l'autre en dessous du coude, bien évidemment les électrodes doivent impérativement être placées du même côté du corps pour ne pas que le courant traverse le cœur. La stimulation ne dure jamais plus de cinq minutes. Le test est toujours fait sur une peau saine et il est préférable de ne pas appliquer de crème 24h avant l'examen.

Le recueil est réalisé grâce à la méthode par microcapillaire non mouillant (Macroduct®) car c'est la plus fiable. La sueur est recueillie par contact direct par capillarité au fur et à mesure qu'elle est produite dans un tuyau souple inséré dans un collecteur agrippé au bras du patient. Un colorant bleu permet la visualisation de la quantité de sueur produite. La quantité minimale de sueur nécessaire est de 20µL, ce qui correspond à trois spires bleues. En moyenne pour

collecter 20 à 80 μ L de sueur il faut 20 à 30 minutes. Puis on retire délicatement le collecteur pour ne pas perdre de sueur, on récupère la sueur qui est ensuite homogénéisée en vue de l'analyse.

En ce qui concerne l'analyse des chlorures dans la sueur il existe plusieurs méthodes mais les plus utilisées sont celles qui dosent spécifiquement les ions chlorures c'est-à-dire la titrimétrie et la coulométrie. La titrimétrie est réalisée selon la méthode de Schales par une solution de nitrate mercurique et en présence d'un indicateur coloré, la diphenylcarbazon. L'indicateur coloré vire de l'orange au violet. Cette appréciation est visuelle donc c'est une méthode « manipulateur-dépendant » et qui demande une très grande minutie. De ce fait la titrimétrie est actuellement supplantée par la coulométrie. La coulométrie est une technique validée par la Fédération américaine de mucoviscidose, les réactifs ainsi que l'appareillage sont standardisés. Cette méthode repose sur la formation de chlorure d'argent entre les ions chlorures présents dans le prélèvement de sueur et les ions argent libérés à partir d'une électrode d'argent. [27]

Enfin pour ce qui est du résultat, le test est considéré comme normal pour un taux inférieur à 40mmol/L et 30mmol/L chez le nourrisson. Si le taux est supérieur ou égal à 60 mmol/L cela correspond à une valeur pathologique. Il faut cependant deux tests supérieurs ou égaux à 60mmol/L pour affirmer que le diagnostic est positif. Enfin si le résultat est compris entre 40 et 59 mmol/L, le diagnostic de la mucoviscidose ne peut pas être écarté, il est alors nécessaire de renouveler le test [20]. Le test de la sueur reste positif pendant toute la vie du patient mucoviscidique. [11]

1.3.2. Dépistage néonatal

En 2002, la mucoviscidose est devenue la cinquième maladie génétique bénéficiant d'un dépistage néonatal systématique. Ce dépistage est financé par la Caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (CNAMTS) et assuré par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) qui était déjà en charge des autres maladies à dépistages néonataux (phénylcétonurie, hypothyroïdie, hyperplasie des surrénales et drépanocytose). Le but de ce dépistage est de permettre un diagnostic précoce de la maladie et donc une prise en charge thérapeutique le plus rapidement possible afin d'améliorer le pronostic de la maladie. [28]

Il comporte trois étapes : tout d'abord le dosage de la trypsine immunoréactive puis la recherche de mutations du gène CFTR et enfin pour confirmer le diagnostic le test de la sueur (figure 5).

La trypsine immunoréactive (TIR), sous ce terme « on regroupe un ensemble de molécules qui ont en commun d'être reconnues par divers anticorps développés contre la

trypsine humaine cationique ou trypsine-1. Cette protéase est issue de l'activation du plus abondant des trypsinogènes produits par le pancréas chez l'homme » [29]. En cas de mucoviscidose son taux sanguin augmente, cela a été mis en évidence en 1979 mais ce marqueur n'est pas spécifique de la maladie. L'élévation de la TIR résulte de l'obstruction des canaux pancréatiques. Le dosage se fait à partir de sang séché prélevé au niveau du talon et recueilli sur du papier buvard chez le nourrisson lors de son troisième jour de vie [20]. Le dosage est considéré comme positif si la TIR est supérieure à 65µg/L [30], il existe deux méthodes de dosage par radio-immunologie ou immunofluorimétrie. [31]

Lorsque le dosage de TIR est supérieur au seuil précité, et que les parents ont donné leur consentement écrit, on effectue une étude du gène CFTR sur le même prélèvement dans un laboratoire de biologie moléculaire pour rechercher les trente mutations les plus fréquentes. Si on trouve deux mutations, le diagnostic de la maladie est posé mais le test de la sueur est quand même effectué pour confirmation.

Si on trouve une mutation, le nouveau-né est convoqué pour effectuer un test de la sueur qui sera déterminant. Si le test de la sueur est positif le nouveau-né est malade et il est pris en charge par le CRCM. Si le test de la sueur est normal le nouveau-né n'est pas malade mais vu qu'une mutation a été trouvée il devra bénéficier d'un conseil génétique.

Dans le cas où l'on ne trouve pas de mutation on effectuera un nouveau dosage de la TIR à J21 uniquement si le premier dosage à J3 était supérieur à 100µg/L. Si la TIR est inférieure au seuil l'enfant n'est pas malade, si au contraire elle est supérieure un test de la sueur devra être réalisé. [30]

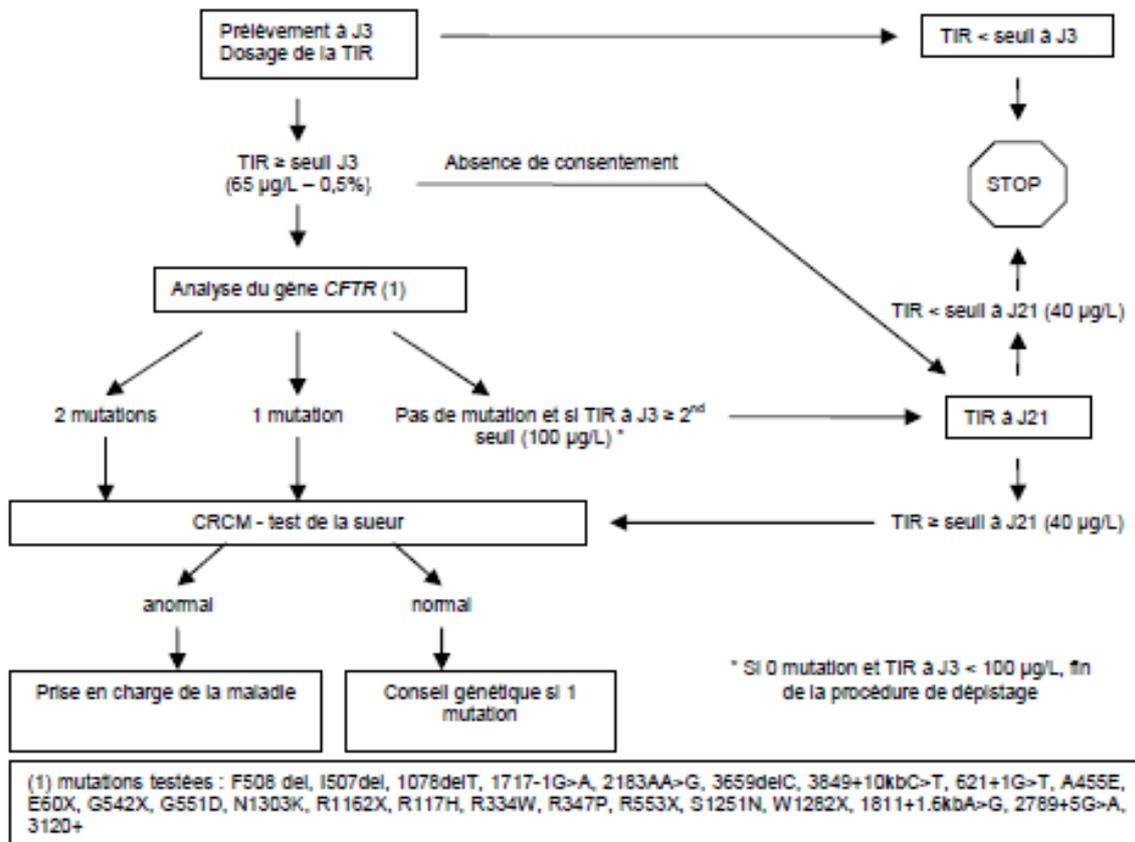


Figure 5 : Algorithme du dépistage prénatal de la mucoviscidose [20]

1.3.3. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal peut être effectué chez les couples à risque à partir de la huitième semaine de grossesse. Il est basé sur la recherche d'anomalies génétiques sur un prélèvement de villosités chorales réalisé à douze semaines d'aménorrhée. Cette méthode est invasive, elle peut par conséquent entraîner une fausse couche dans environ 1% des cas [11]. Le diagnostic prénatal peut également être réalisé par le biais d'une amniocentèse à dix-huit semaines pour doser les isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique. Un taux anormal des isoenzymes de la phosphatase alcaline, avant 20 semaines d'aménorrhée, correspond à un profil d'obstruction digestive. Si leur taux est normal cela permet d'exclure le risque de mucoviscidose. En revanche, s'il est effondré cela peut être une mucoviscidose ou bien une autre pathologie, telle que la trisomie 21. Par exemple dans ce cas il est nécessaire d'effectuer un caryotype. Ces méthodes sont invasives et entraînent un risque de fausse couche. Pour éviter cela des recherches sont actuellement menées pour mettre au point un diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose à partir de sang maternel pour en isoler les cellules fœtales. [32]

1.3.4. Diagnostic clinique

Il est possible de poser le diagnostic de la mucoviscidose à n'importe quel âge car le dépistage néonatal concerne uniquement les enfants nés depuis 2002. Mais le diagnostic clinique de la maladie est difficile à faire car les symptômes ne sont pas spécifiques. La mucoviscidose doit être envisagée en présence d'un iléus méconial chez le nouveau-né. En ce qui concerne le nourrisson et l'enfant, plusieurs symptômes sont évocateurs de la maladie, tel qu'une peau avec une saveur anormalement salé, une stéatorrhée, une toux chronique, des infections bronchiques à répétition, un retard de croissance, une atteinte hépatique ou un prolapsus rectal. A l'âge adulte, la mucoviscidose doit être considéré « devant une bronchite chronique avec hypersécrétion visqueuse, un pneumothorax récidivant, une sinusite chronique, une stéatorrhée avec amaigrissement, une stérilité chez l'homme et une hypofertilité chez la femme ». [10]

1.4. Manifestations cliniques

Contrairement aux idées reçues la mucoviscidose ne touche pas uniquement les poumons, mais de nombreux autres organes sont affectés comme le pancréas, le tractus intestinal, le foie ou encore l'appareil reproducteur (tableau 1).

Tableau 1 : Organes atteints et pourcentage de patient touchés [5]

Organes atteints	Patients touchés
<i>Appareil respiratoire</i>	
Polypes nasaux	6-20%
Pansinusite	90-100%
Bronchiolite, bronchite, bronchiectasie	100%
<i>Tractus gastro-intestinal</i>	
Insuffisance pancréatique	85%
Pancréatite	5%
Iléus méconial	10%
Prolapsus rectal	20%
<i>Atteinte hépatique</i>	

Lithiase biliaire	12%
Stéatose	20%
Cirrhose biliaire focale	20%
Cirrhose multiloculaire	5%
<i>Glandes endocrines</i>	
Diabète	15%
Retard pubertaire	85%
<i>Appareil reproducteur</i>	
Azoospermie obstructive	98%
Mucus cervical épais	>95%
<i>Sueur</i>	
Chlorure > 60mmol/L	98%

1.4.1. Manifestations respiratoires

L'atteinte respiratoire résulte de trois phénomènes liés les uns aux autres : obstruction, inflammation et infection. Les anomalies de la protéine CFTR entraînent une rétention intracellulaire d'ions chlorure et une réabsorption de sodium qui conduisent à une augmentation de la réabsorption d'eau. Le liquide de surface bronchique est alors déshydraté, ce qui augmente la viscosité des sécrétions entraînant ainsi l'altération de la clairance mucociliaire [33]. Le mucus est visqueux, épais et riche en nutriments favorisant l'inflammation et la prolifération de certains pathogènes. C'est un véritable cercle vicieux puisque l'inflammation et les infections entraînent l'hyperplasie des cellules glandulaires dans l'épithélium respiratoire engendrant une augmentation du mucus [34]. L'évolution de l'atteinte respiratoire est responsable d'environ 90% des décès ; c'est donc la première de cause de mortalité [35].

1.4.1.1. Signes cliniques

La symptomatologie de la mucoviscidose n'est pas spécifique. On retrouve principalement une toux chronique avec une expectoration purulente et visqueuse.

Le nourrisson atteint de la mucoviscidose présente des bronchites ou des bronchiolites cliniquement proches de celles retrouvées chez le nourrisson sain. « Le caractère récidivant ou une sévérité particulière et l'association d'autres symptômes évocateurs de mucoviscidose peuvent attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic » [34]. A cet âge les signes cliniques respiratoires sont une toux persistante, survenant sous forme de quinte, souvent spasmodique, une respiration sifflante et un encombrement bronchique. Chez le nourrisson l'expectoration n'est pas facilement extériorisée du fait qu'il la déglutit. Lorsque la toux est émétisante on peut retrouver des glaires muco-purulentes dans les vomissements [5].

Chez l'enfant le signe clinique principal est une toux grasse chronique qui est le reflet de l'encombrement bronchique [36]. La colonisation chronique bactérienne et les lésions au niveau du parenchyme respiratoire peuvent déjà être avancées. L'évolution de la maladie se fait par poussées successives liées aux infections broncho-pulmonaires. Sur le plan clinique les poussées se manifestent par une augmentation de la toux et des expectorations. « Les sécrétions bronchiques sont alors souvent plus épaisses et purulentes. Parfois s'y associent une diminution de la tolérance à l'effort, une dyspnée, une asthénie, une diminution de l'appétit ou une perte de poids, plus rarement de la fièvre. L'auscultation est souvent pauvre mais peut aussi trouver des râles bronchiques diffus et/ou des crépitants » [34]. Chaque poussée entraîne une dégradation de l'état respiratoire parfois non réversible. Pendant l'enfance, il apparaît progressivement un hippocratisme digital (déformation particulière des doigts), présent parfois dès 5 ans, et une dystrophie thoracique avec cyphose dorsale. L'évolution de l'atteinte respiratoire est surveillée par des critères bactériologiques, cliniques, radiologiques et fonctionnels. Chez l'enfant le score de Shwachman-Kulczycki est très utilisé pour standardiser l'évolution des patients, il intègre des données nutritionnelles, respiratoires et radiologiques.

Chez l'adulte, la toux et les expectorations muco-purulentes sont constantes. L'adulte présente une atteinte des voies aériennes supérieures se traduisant par la survenue de fréquentes sinusites [11]. Des hémoptysies de faibles abondances sont également fréquentes. La dyspnée présente à l'effort peut devenir quotidienne avec l'évolution de la maladie pulmonaire. Les infections à répétition et l'inflammation chronique des bronches aboutissent, à plus ou moins long terme suivant les patients, à l'insuffisance respiratoire chronique. Cette dernière peut parfois être associée à une insuffisance cardiaque droite et une hypertension artérielle pulmonaire. D'un point de vue clinique, l'insuffisance respiratoire chronique se

manifeste par une cyanose périphérique, des céphalées matinales et une dyspnée d'effort. A ces symptômes peut venir s'ajouter des troubles de l'humeur et du sommeil en cas d'hypercapnie. L'insuffisance respiratoire chronique est responsable de 90% des décès chez les patients atteints de mucoviscidose. A l'âge adulte la fréquence des complications respiratoires augmente et cela peut engager le pronostic vital [34].

1.4.1.2. Inflammation

Dans la mucoviscidose, l'inflammation des voies aériennes est un élément phare de la physiopathogénie de l'atteinte respiratoire. L'inflammation est présente très tôt et précéderait même l'infection. Chez le nourrisson atteint de la mucoviscidose, dès la quatrième semaine de vie on trouve dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) des marqueurs biologiques de l'inflammation à des taux bien plus élevés que chez le nourrisson sain [37]. Même en dehors des exacerbations l'inflammation persiste. « Cette inflammation est caractérisée par un infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles (PNN), avec surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 8 (IL-8), IL-6, le TNF- α et le leucotriène B4 (LTB4) » [38]. De plus, les lymphocytes et les cellules épithéliales bronchiques des patients atteints de mucoviscidose présentent une sécrétion moindre d'IL-10 qui est une cytokine anti-inflammatoire.

Les PNN ont un rôle essentiel puisqu'ils contribuent aux lésions inflammatoires des voies respiratoires par divers mécanismes. Ils ont la capacité d'accroître le stimulus chimiotactique pour leur propre accumulation soit directement grâce à la formation de LTB4 soit indirectement grâce à l'induction de la sécrétion d'IL-8. De plus, ils produisent des métabolites de l'oxygène, les radicaux libres, hautement réactifs et dont la toxicité contribue aux lésions tissulaires. Enfin les PNN sont responsables de la libération de nombreuses protéinases (l'élastase leucocytaire, la protéinase 3...) entraînant des dégradations de la matrice extracellulaire [39]. Dans la mucoviscidose les protéases ont un rôle délétère important étant donné qu'il existe un déséquilibre protéases-antiprotéases directement corrélé à la sévérité de l'atteinte pulmonaire. L'inflammation devient chronique et à long terme cela entraîne de profondes modifications de la structure bronchique. Les lésions épithéliales, résultant de ce processus d'inflammation, entraînent la formation de zones d'adhérence pour les bactéries. Ainsi l'inflammation favorise l'infection et l'infection bronchique bactérienne entretient l'inflammation, c'est un cercle vicieux [35].

1.4.1.3. Infection

Comme nous l'avons vu précédemment, le dysfonctionnement de la protéine CFTR crée un environnement propice à la colonisation par les micro-organismes. Les principaux micro-

organismes pouvant infecter le système respiratoire du patient sont les bactéries, les champignons et les virus (tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des germes chez les patients atteints de la mucoviscidose en France en 2014 [4]

Germes	Pourcentage de patients touchés
<i>Staphylococcus aureus</i>	61.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	19.7
<i>Burkholderia cepacia</i>	2.0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	5.5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10.1
<i>Aspergillus</i>	24.6
Mycobactéries atypiques	2.1

1.4.1.3.1. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae fait partie des agents pathogènes les plus fréquents retrouvés chez le jeune enfant, il est présent chez 35,7% des enfants de 0 à 4 ans en 2014 (figure 5) [4]. Cette bactérie est un bacille à Gram négatif. Elle est présente au niveau des voies aériennes supérieures. La contamination se fait par voie rhinopharyngée d'un individu à l'autre [10].

1.4.1.3.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus fait partie de la famille des Staphylocoques, c'est une cocci à Gram positif. Le germe est présent dans l'environnement, mais c'est également un commensal des muqueuses (fosses nasales, oropharynx, tube digestif) et de la peau. La contamination passe par les mains surtout et les gouttelettes de la toux [10].

Il fut la première bactérie reconnue comme étant responsable d'infection pulmonaire chez les jeunes patients atteints de la mucoviscidose. Les infections à *Staphylococcus aureus* constituaient la première cause de mortalité chez ces patients avant l'arrivée des antibiotiques. Chez les enfants de moins de 10 ans, il fait partie des germes les plus fréquemment retrouvés. En effet les Staphylocoques dorés (staphylocoques méticilline sensibles et résistants

confondus) représentent environ 65% des germes respiratoires chez les moins de 10 ans (figure 6) [4].

Sa virulence résulte de sa capacité à adhérer à l'épithélium des voies respiratoires et à échapper aux défenses de l'organisme. La fixation de la bactérie est assurée par le « slime » qu'elle produit. Le slime est constitué de sucres, d'acide uronique et d'acides aminés. Une fois la phase d'adhésion terminée, plusieurs facteurs de virulence sont libérés : hémolysine, hyaluronidase, catalase, coagulase ou encore des exotoxines qui seront responsables de lésions tissulaires. [5]

1.4.1.3.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, également appelé bacille pyocyanique, est un bacille à Gram négatif. La bactérie est saprophyte, c'est un commensal du tube digestif et on peut la trouver dans l'environnement hospitalier car elle se développe dans les endroits humides (robinets, douches, nébuliseurs). La contamination est soit indirecte soit interhumaine [10]. Le bacille pyocyanique est un pathogène opportuniste. Chez les porteurs de la mucoviscidose il est responsable d'infections pulmonaires chroniques.

La primo-infection a lieu généralement entre 8 et 10 ans mais elle peut intervenir dès les premiers mois de la vie. En France en 2014, 40% des patients (enfants et adultes confondus) sont colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* (tableau 2). Cette colonisation est quasi inévitable au cours de la vie étant donné que plus de 95% des malades en phase terminale en sont infestés [5]. Le pathogène dispose de deux morphotypes différents dits non mucoïdes et mucoïdes. La primo-infection se fait toujours par des souches non mucoïdes. Les souches mucoïdes produisent beaucoup d'exopolysaccharides, dont l'alginate, qui entourent la bactérie [41]. La production d'alginate est dépendante de facteurs environnementaux comme l'osmolarité et l'hypoxie, elle peut augmenter par 2 à 3 fois le poids de la bactérie. Ces souches mucoïdes sont associées à une altération plus rapide de l'état respiratoire et sont le signe de la chronicité de l'infection [42].

La bactérie est pourvue de nombreux facteurs de virulence. Elle dispose d'un flagelle qui assure sa mobilité. Elle produit un pigment bleu toxique nommé la pyocyanine. *Pseudomonas aeruginosa* sécrète des toxines (exotoxine A), des exo-enzymes (exoenzyme S), des protéases (élastase, collagénase, caséinase) et une hémolysine thermostable. Les exo-enzymes ont un rôle important dans la virulence car ils permettent la pénétration des toxines directement dans la cellule [43].

1.4.1.3.4. Autres pathogènes

➤ Complexe *Burkholderia cepacia*

Les bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* sont présentes dans le sol, l'eau et les végétaux. Ces bactéries sont des bacilles à Gram négatif. Elles n'ont pas de pouvoir pathogène chez l'individu sain, mais ce sont des pathogènes opportunistes qui peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales. Le complexe *Burkholderia cepacia* comprend neuf variétés différentes décrites en 1995 par le terme génomovar signifiant « souches phénotypiquement similaires mais génotypiquement hétérogènes » [44]. Différentes études : américaines, canadiennes, et italiennes révèlent que le génomovar III, actuellement appelé *Burkholderia cenocepacia*, est l'espèce ayant la prévalence la plus élevée chez les patients atteints de la mucoviscidose [45]. Il est important de distinguer les différentes souches car leurs pouvoirs pathogènes ne sont pas les mêmes. Le génomovar III est l'espèce ayant la plus forte létalité, il est corrélé à une rapide détérioration de la fonction respiratoire. Il est capable d'entraîner le « syndrome cepacia » qui correspond à une pneumonie nécrosante associée à une septicémie rapidement létale.

➤ *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia est un bacille à Gram négatif, présent dans les milieux humides et responsable d'infections nosocomiales, notamment d'infections respiratoires. Chez les patients atteints de la mucoviscidose l'incidence de l'infection par *S. maltophilia* entre 2006 et 2014 est en augmentation de 6,8 à 10,1% [4]. Contrairement à d'autres bactéries, comme *Pseudomonas aeruginosa*, « sa présence dans les expectorations n'est pas persistante » [46].

➤ *Achromobacter xylosoxidans*

Achromobacter xylosoxidans est également un bacille à Gram négatif présent dans les milieux humides comme *Stenotrophomonas maltophilia*. L'infection par ce germe peut être sporadique, intermittente ou chronique [47]. Sa prévalence en France est en augmentation. En 2014 5,5% (tableau 2) des patients ont au moins une culture positive à *A. xylosoxidans* contre 3,5% en 2006 [4]. Il existe peu de données sur la conséquence clinique de cette infection.

➤ Les mycobactéries atypiques

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) font actuellement partie des pathogènes émergents dans la mucoviscidose. En France en 2001, 0,6% [4] des patients présentaient au moins une culture positive à MNT, en 2014 ce nombre est passé à 2,1% [4]. Ce sont des bactéries opportunistes, la pathogénicité dépend de la souche considérée et de l'hôte. Chez

les patients atteints de la mucoviscidose les espèces les plus souvent rencontrées appartiennent au complexe *avium-intracellulare* ou au complexe *abscessus-chelonae*. Les infections par les MNT peuvent entraîner une majoration des symptômes et des lésions pulmonaires [48].

➤ Les champignons

Chez les patients atteints de la mucoviscidose non greffés les champignons sont répartis en deux groupes en fonction de leur effet pathogène. Les champignons pathogènes sont *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* et *Exophiala dermatitidis*. La colonisation fongique fait suite à la colonisation bactérienne puisqu'en moyenne l'âge moyen d'apparition d'*Aspergillus fumigatus* est de 12,3 ans. *Aspergillus fumigatus* est le principal champignon responsable d'infections pulmonaires chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Chez ces patients, il entraîne principalement des aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques (ABPA), plus rarement il peut être responsable d'asthme aspergillaire. Le genre *Scedosporium* est impliqué dans l'apparition de rares cas de mycose broncho-pulmonaire allergique dont le tableau clinique est proche de l'ABPA. Dans la mucoviscidose *Exophiala dermatitidis* est responsable, dans de très rares cas, de pneumopathie [49].

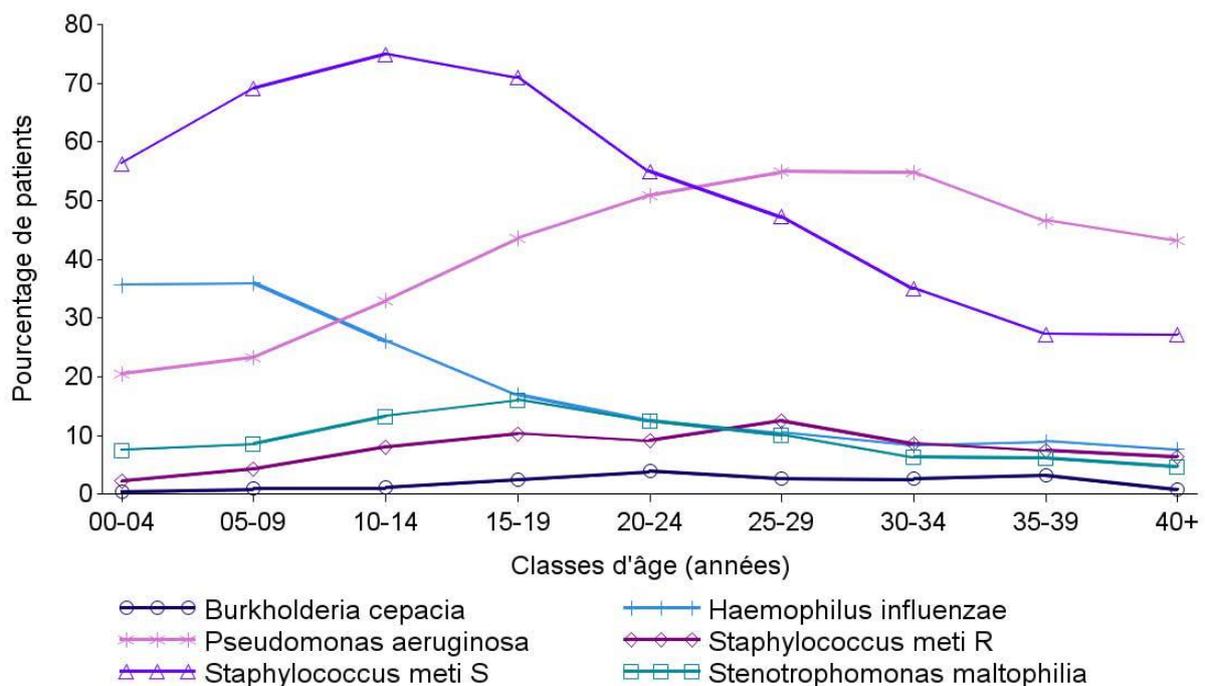


Figure 6 : Importance des bactéries par classes d'âges [6]

1.4.1.4. Les complications

1.4.1.4.1. Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique correspond à une réponse exagérée du muscle lisse bronchique vis-à-vis de stimuli [50]. Elle touche plus de 20% des patients. Les dégradations des cellules épithéliales secondaires à la bronchopathie favorisent la sensibilisation progressive aux pneumallergènes inhalés [34].

1.4.1.4.2. Pneumothorax

Le pneumothorax est un « épanchement spontané ou provoqué d'air ou de gaz dans la cavité pleurale » [1]. Dans ce cadre, il découle de la mise sous pression de bulles emphysémateuses proches de la plèvre. Les pneumothorax touchent 1% des enfants de moins de 10 ans, chez les adultes l'incidence est de 5 à 18% et ils récidivent une fois sur deux. Son diagnostic est difficile car la douleur thoracique résultant du pneumothorax est proche de la douleur musculaire engendrée par un effort de toux majoré [34]. Le drainage thoracique est le traitement de référence pour cette complication [51].

1.4.1.4.3. Les hémoptysies

L'hémoptysie correspond à « l'évacuation par la bouche d'une quantité plus ou moins abondante de sang provenant des voies respiratoires » [1]. Chez les patients de plus de 10 ans les hémoptysies ne sont pas rares. Leur fréquence augmente avec l'évolution de la maladie, cette complication touche environ 15% des adultes.

Les hémoptysies les plus fréquentes sont celles de faible abondance, correspondant à de simples filets de sang dans les crachats. Ces dernières sont le signe d'une « érosion de la muqueuse bronchique inflammatoire irritée par une poussée infectieuse ou d'une dilation bronchique remaniée et fragile » [34]. L'évolution est spontanée et favorable. Elles ne nécessitent pas de traitements spécifiques mais s'il y a une surinfection cette dernière devra bien évidemment être traitée.

On parle d'hémoptysies massives lorsque l'extériorisation de sang dépasse les 240mL par 24 heures ou 100mL par jour pendant plusieurs jours. Cela concerne environ 1% des patients. Le traitement de référence est une embolisation, guidée par artériographie, des artères bronchiques en cause [51].

1.4.1.4.4. Complications diverses

Les viroses respiratoires, essentiellement dues au virus respiratoire syncytial (VRS), touchent préférentiellement les nourrissons et les jeunes enfants. Elles contribuent à la dégradation de la fonction respiratoire [5].

L'ABPA fait partie des complications reconnues de la mucoviscidose. Sa fréquence est estimée entre 0,6 et 15%. Comme nous l'avons vu précédemment, elle est due à un champignon du genre *Aspergillus*. Son diagnostic est difficile car les symptômes cliniques (toux, expectorations, sibilants, hémoptysie...) sont superposables à ceux de la mucoviscidose [34].

La contamination bronchique par *Burkholderia cenocepacia*, appartenant au complexe *Burkholderia cepacia*, comme vu précédemment entraîne une détérioration pulmonaire rapide associée à une septicémie [34].

1.4.2. Manifestations digestives

1.4.2.1. Atteinte pancréatique

Les patients atteints de la mucoviscidose présentent un dysfonctionnement des canaux chlore ce qui au niveau du pancréas conduit à un suc pancréatique pauvre en bicarbonates et en eau. Ce suc appauvrit favorise la précipitation des sécrétions riches en protéines. Celles-ci vont former des obstacles, qui entraînent à la longue l'atrophie et la fibrose de la glande pancréatique [52].

L'insuffisance pancréatique exocrine est présente chez 85% des patients [53] et chez 99% des porteurs homozygote pour la mutation F508del. Elle se manifeste cliniquement par des douleurs abdominales, une maldigestion et une stéatorrhée. Quand environ 98% de la fonction pancréatique a disparu c'est là que les premiers symptômes apparaissent. L'insuffisance pancréatique exocrine est responsable de la dénutrition et des carences en vitamines liposolubles A, D, E et K.

Le diagnostic est basé sur le dosage de l'élastase fécale qui est une enzyme pancréatique présente à l'état non dégradé dans les selles et dont le taux n'est pas « influencé par la prise d'extraits pancréatiques ». Un taux d'élastase fécale inférieur à 200 µg/g de selles révèle une insuffisance pancréatique exocrine. Avec ce test des faux positifs ont été observés pour des patients présentant des selles très liquides. Cela est dû à un effet de dilution.

Chez les patients présentant des formes atténuées de la maladie, la fonction pancréatique exocrine peut être conservée mais des poussées de pancréatite aiguë sont fréquentes, en particulier chez le jeune adulte.

1.4.2.2. Atteintes intestinales

De même que dans de nombreuses autres parties du corps, au niveau intestinal le mucus est épaissi et déshydraté, ce qui a pour conséquence d'altérer ses propriétés lubrifiantes. Il en découle donc une obstruction entraînant des manifestations de type syndrome d'obstruction intestinale distale, iléus méconial ou constipation. [20]

1.4.2.2.1. Le syndrome d'obstruction intestinale distale

Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) est « spécifique à la mucoviscidose ». Il est dû à une accumulation de selles et de mucus dans la partie haute des intestins plus précisément au niveau du caecum et de l'iléon terminal.

Les principaux facteurs de causes sont une stéatorrhée mal contrôlée, des modifications du mucus et des sécrétions intestinales. La symptomatologie comprend « des douleurs abdominales spastiques de la fosse iliaque droite, une distension abdominale et une anorexie » [52]. Lors de l'examen clinique une masse mobile peut être palpée au niveau de la fosse iliaque droite.

Le SOID est généralement associé à une insuffisance pancréatique exocrine et un génotype sévère. En moyenne le premier épisode de SOID apparaît chez ces patients vers l'âge de 20 ans et la récurrence est fréquente (50 à 70%).

1.4.2.2.2. L'iléus méconial

L'iléus méconial est une occlusion intestinale néonatale due à l'accumulation de méconium épaissi au niveau de la valvule de Bauhin (située à l'extrémité de l'iléon). Il est révélateur de la mucoviscidose chez les nourrissons dans 15% des cas [54]. Il est considéré comme l'expression la plus précoce de la mucoviscidose puisqu'il peut déjà être présent *in utero*. Cette obstruction peut entraîner des complications digestives, à type de péritonite ou volvulus (torsion d'un organe autour de son pédicule [1]) dans la moitié des cas. Pour les formes compliquées, le traitement est chirurgical. [5]

1.4.2.2.3. Autres pathologies intestinales

La constipation fait parties des complications intestinales que l'on peut rencontrer chez les patients atteints de la mucoviscidose. Sa prévalence est de 73% chez les plus de 30 ans ce qui explique sa recherche systématique. Il faut s'assurer que la constipation n'est pas une conséquence d'une pathologie plus importante telle qu'un SOID ou une pathologie appendiculaire. [52]

Le prolapsus rectal est « l'extériorisation de la muqueuse rectale à travers l'anus » [52], il peut survenir lors de la deuxième ou troisième année de vie chez environ 20% des malades et peut permettre de révéler la maladie. [5]

La mucoviscidose peut également entraîner des pathologies appendiculaires comme l'appendicite ou le mucocèle appendiculaire. Le diagnostic de l'appendicite est plus difficile dans la mucoviscidose en raison de la similarité des symptômes avec le SOID. Le mucocèle appendiculaire est dû à l'obstruction de l'appendice par un mucus épais. L'échographie de la

fosse iliaque droite montre un appendice élargi, distendu et rempli de matériel hyperéchogène. Le traitement consiste en une appendicectomie. [52]

1.4.2.3. Atteinte hépatobiliaire

Avant l'âge de 12 ans, 30 à 40% des enfants atteints de la mucoviscidose développent une atteinte hépatique. « L'aspect histologique typique du foie est celui de cirrhose biliaire focale » [55]. On trouve fréquemment une stéatose hépatique modérée liée à la carence en acide gras essentiels et à une altération du métabolisme phospholipidique. La vésicule biliaire est souvent atrophique [53]. La cirrhose biliaire focale est causée par une bile épaisse entraînant l'obstruction des canaux biliaires. Elle entraîne des lésions fréquentes mais qui sont le plus souvent asymptomatiques. Chez une minorité de patients (5 à 10%) elle évolue en cirrhose multilobulaire avant l'âge de 10 ans. Cette dernière peut se compliquer d'hypertension portale entraînant un risque d'hémorragie digestive.

L'atteinte hépatique se développe de façon insidieuse, les symptômes se manifestent seulement à un stade tardif. C'est pourquoi il est important de rechercher l'existence d'une hépatomégalie lors de chaque examen. L'expression phénotypique de l'atteinte hépatique est variable pour un même génotype, les facteurs environnementaux et les gènes non-CFTR modificateurs ont donc un rôle important.

Actuellement, 2,5% des décès chez les patients atteints de mucoviscidose sont imputés aux complications hépatiques [55].

1.4.2.4. Reflux gastro-œsophagien

Selon des études pH-métriques, le reflux gastro-œsophagien (RGO) est plus fréquent dans la mucoviscidose que dans la population générale [56]. Sa fréquence est de l'ordre de 80% chez l'adulte. Le RGO a de multiples causes : des relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage, une élévation du gradient de pression abdomino-thoracique, les expirations prolongées lors des séances de kinésithérapie, la prise de certains médicaments comme la théophylline ou des bêtamimétiques, ou encore la nutrition entérale [52]. Il est possible que le RGO aggrave de manière insidieuse la fonction respiratoire. Le RGO a également une influence sur l'état nutritionnel du patient car il peut participer à la diminution des ingesta.

1.4.2.5. Atteintes nutritionnelles

L'insuffisance respiratoire chronique, la malabsorption des graisses ainsi qu'un métabolisme de repos supérieur à la normale entraînent inévitablement des carences nutritionnelles. Les patients présentent des carences en vitamines liposolubles (A, D, E et K), en acides gras essentiels et en protéines [53].

1.4.3. Autres manifestations

1.4.3.1. Atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL)

L'atteinte ORL se caractérise par une infection rhinosinusienne chronique. Une pansinusite (inflammation des sinus [1]) existe chez l'adulte mais elle n'est pas toujours symptomatique [53]. Environ 20% des patients présentent des polypes nasaux. « Un polype est une formation charnue de la muqueuse du nez ou des sinus qui peut donner une sensation de nez bouché, des saignements de nez et des symptômes de sinusites » [11]. La polypose nasale est un signe évocateur de la mucoviscidose lorsqu'elle survient chez l'enfant.

1.4.3.2. Manifestations génitales

Chez les patients atteints de mucoviscidose la puberté est retardée pour les deux sexes.

Chez la femme, l'appareil génital ne présente pas d'anomalie morphologique mais l'épaississement de la glaire cervicale provoque une diminution de la fertilité. Les femmes ne sont pas stériles et peuvent donc être enceinte mais tout désir de grossesse passe par une évaluation de l'état respiratoire et nutritionnel de la patiente, ainsi qu'une discussion avec un médecin spécialisé. Bien évidemment, une analyse génétique du conjoint est conseillée avant toute grossesse [53].

Chez l'homme une stérilité intervient dans plus de 95% des cas par azoospermie obstructive. Elle est due à l'agénésie ou l'absence bilatérale des canaux déférents qui se produit au cours du développement par une atrésie progressive. Néanmoins la spermatogénèse est active et les testicules sont normaux. La seule solution pour avoir un enfant est le recours à l'assistance médicale à la procréation par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes. Les spermatozoïdes sont recueillis de manière chirurgicale. Actuellement il existe deux techniques de prélèvement. L'aspiration épидидymaire, également appelé MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration), est pratiquée sous anesthésie générale ou locorégionale. Le chirurgien recherche une région dilatée du conduit épидидymaire, qu'il va ouvrir pour permettre le recueil des spermatozoïdes. L'autre technique est la biopsie testiculaire ou TESE (TEsticular Sperm Extraction), elle est uniquement pratiquée sous anesthésie générale. Dans ce cas, le chirurgien prélève un fragment unique de pulpe testiculaire. Un bilan de fertilité et un dépistage des mutations du gène CFTR chez la conjointe doivent être réalisés avant le prélèvement des spermatozoïdes [57].

1.4.3.3. Diabète

Le diabète de la mucoviscidose est insulino-dépendant, il résulte de la fibrose progressive du pancréas entraînant la destruction des îlots de Langerhans. D'autres facteurs sont également en cause dans les anomalies glucidiques comme l'augmentation de la clairance de l'insuline et l'inhibition de la réponse du glucagon aux stimuli glucosés. Les

facteurs spécifiques de la mucoviscidose tels que la malnutrition, l'hypercatabolisme, l'état d'infection aiguë et chronique, le déficit en glucagon ou encore le dysfonctionnement hépatique ont un impact sur le métabolisme du glucose. De manière générale seul les patients présentant une insuffisance pancréatique externe peuvent développer un diabète [58].

La fréquence du diabète augmente avec l'âge, le diabète touche 10% des moins de 20 ans et 50% des plus de 30 ans [59]. Il est souvent asymptomatique, c'est pourquoi il est nécessaire de le rechercher annuellement à partir de 10 ans en effectuant une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Le diabète aggrave la mucoviscidose principalement au niveau respiratoire et il présente ses propres complications micro-angiopathiques (rétinopathie et néphropathie).

1.4.3.4. Manifestations rhumatologiques

La mucoviscidose a également un retentissement au niveau osseux et articulaire. La déminéralisation osseuse est plus importante dans la population mucoviscidosique malgré un apport vitaminique important. Les fractures font donc partie des complications fréquentes et leur taux est plus important que dans la population générale [60]. Avec l'augmentation de la durée de vie l'ostéoporose pose également des problèmes [53]. Au niveau articulaire les patients peuvent souffrir d'arthrites épisodiques de la mucoviscidose (AEM), d'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (OAHP), d'arthralgies secondaires aux antibiotiques, ou encore de rachialgies.

1.4.3.5. Manifestations cardiaques

La protéine CFTR est normalement présente au niveau des myocytes. Par conséquent la mucoviscidose a un retentissement au niveau cardiaque. Les patients peuvent souffrir d'hypertension artérielle pulmonaire, de troubles de la perfusion myocardique, de myocardiopathies non obstructives ou encore de lésions de fibrose myocardique. [20]

1.4.3.6. Au niveau des glandes sudoripares

La sueur des malades est riche en chlorure de sodium et en eau à cause du dysfonctionnement de la protéine CFTR. Une forte exposition à la chaleur peut entraîner une déshydratation, il faut donc être prudent. [20]

2. Les traitements médicamenteux

2.1. De la sphère respiratoire

2.1.1. L'antibiothérapie

L'antibiothérapie a une place primordiale dans le traitement des manifestations respiratoires étant donné le rôle majeur de l'infection dans la dégradation de l'état pulmonaire [5].

2.1.1.1. Active sur *Haemophilus influenzae*

Pour diminuer l'inoculum voire éradiquer *H. influenzae* une monothérapie par voie orale de quinze jours est généralement suffisante. Les souches non productrices de bêta-lactamases sont sensibles à l'amoxicilline. Pour les autres on utilisera l'association amoxicilline-acide clavulanique ou une céphalosporine tel que cefpodoxime (ORELOX®), céfuroxime (ZINNAT®) ou céfixime (OROKEN®) par exemple [61].

L'amoxicilline est une pénicilline appartenant au groupe des bêtalactamines. Dans la mucoviscidose elle peut être utilisée seule (CLAMOXYL®) mais le plus souvent elle est associée à l'acide clavulanique (AUGMENTIN®) qui est un inhibiteur de bêta-lactamases. Les formes disponibles sur le marché (suspensions buvables, gélules, comprimés et sachets) permettent une adaptation du nourrisson à l'adulte. Leur prise est conseillée pendant les repas, leurs principaux effets secondaires sont le risque d'allergie, les diarrhées, les nausées, les vomissements et les candidoses cutanéomuqueuses. En cas de mauvaise tolérance digestive il peut être conseillé au patient de prendre des ferments lactiques afin de rééquilibrer la flore intestinale type ULTRALEVURE®.

Pour combattre *H. Influenzae* les céphalosporines, appartenant elles aussi aux bêtalactamines, peuvent être utilisées en monothérapie. L'ORELOX®, l'OROKEN® et le ZINNAT® sont tous disponibles en suspensions buvables pour les nourrissons et les enfants ce qui facilite la prise. Les céphalosporines sont à prendre en deux prises par jour à 12 heures d'intervalle, au cours d'un repas. Elles sont mieux tolérées que les pénicillines sur le plan digestif.

Concernant les suspensions buvables, certaines sont à conserver au réfrigérateur après reconstitution pendant une durée maximale de 7 à 10 jours suivant les spécialités, comme par exemple l'AUGMENTIN®, l'ORELOX® ou le ZINNAT®. [62]

2.1.1.2. Active sur *Staphylococcus aureus*

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

pour ce germe il est important de distinguer les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) de ceux qui y sont sensibles. Pour traiter les exacerbations il n'existe pas de protocole thérapeutique défini [63].

2.1.1.2.1. *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM)

Les SASM sont sensibles à un grand nombre d'antibiotiques. De manière générale le traitement de première intention est basé sur une bêta-lactamine par voie orale, associée ou non à l'acide fusidique, pendant deux semaines. Pour les patients allergiques à la pénicilline, l'alternative proposée est l'association acide fusidique-rifampicine. Ces deux derniers antibiotiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie car le risque de développer des résistances est augmenté. Une association cotrimoxazole-synergistines peut également être une alternative. Les posologies nécessaires au traitement peuvent dans certains cas être supérieures aux doses recommandées par l'AMM (annexe 1).

L'acide fusidique (FUCIDINE®) appartient à la famille des fusidanines. L'administration par voie orale se fait en 2 ou 3 prises journalières. Une surveillance hépatique est nécessaire. La forme orale est en général mieux tolérée que la forme intraveineuse.

La rifampicine (RIFADINE®, RIMACTAN®) est un antituberculeux et un antilépreux également actif sur les staphylocoques. La prise de rifampicine nécessite une surveillance hépatique et hématologique. Dans la mucoviscidose elle est administrée en deux prises par jour. C'est un inducteur enzymatique puissant. Il faut donc être prudent lors de l'association avec d'autres médicaments. Son association avec les contraceptifs oraux est contre-indiquée. Il est important de prévenir le patient du fait que la rifampicine provoque une coloration orangée des urines, des selles, des larmes et des lentilles de contact souples.

En cas d'exacerbations graves ou d'échec de l'antibiothérapie par voie orale, la voie parentérale pourra être proposée [62–64].

2.1.1.2.2. SARM

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

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

Le cotrimoxazole et l'acide fusique sont eux aussi généralement actifs et seront utilisés en association avec la rifampicine par exemple [61]. D'autres alternatives sont envisageables avec les glycopeptides (vancomycine ou téicoplanine) ou le linézolide. La vancomycine et la téicoplanine (TARGOCID®) sont réservés au milieu hospitalier. Lors du traitement il faut surveiller l'hémogramme ainsi que la fonction rénale et auditive du patient. Le linézolide (ZYVOXID®) est un antibactérien de la famille des oxazolidinones, prescrit uniquement chez l'adulte. La durée maximale du traitement par linézolide est de 28 jours. Une surveillance hématologique est nécessaire. Ce médicament est inscrit sur la liste de rétrocession. Pour les formes graves une bithérapie par voie intraveineuse peut être privilégiée [62,63].

2.1.1.3. Active sur *Pseudomonas aeruginosa*

L'objectif principal est de retarder le plus longtemps possible la primocolonisation à *P. aeruginosa* (PA). Le traitement prophylactique primaire ne repose pas sur une antibiothérapie mais sur des mesures d'hygiène. Comme, par exemple, se laver les mains très régulièrement, ne pas avoir d'eau stagnante à la maison, nettoyer les surfaces à l'eau de javel ou encore détartrer la robinetterie chaque semaine. Pour le traitement antibiotique on distingue la primocolonisation et l'infection chronique. L'administration des antibiotiques peut se faire en monothérapie ou en association par voie orale, intraveineuse ou inhalée. La voie inhalée sera abordée dans la partie consacrée à l'aérosolthérapie [63].

2.1.1.3.1. La primo-colonisation

Dès l'apparition de PA on recommande une antibiothérapie précoce et agressive, dans le but d'éradiquer au moins transitoirement le germe. Là encore aucun consensus international n'a validé de protocole précis. De manière générale les antibiotiques seront plutôt utilisés en association afin d'éviter les résistances.

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

Au Danemark, des équipes préfèrent utiliser la ciprofloxacine par voie orale, à une posologie de 30 mg/kg/j réparties en deux prises, associée à la colistine en aérosol (1 MUI deux

fois par jour) pendant 21 jours. La ciprofloxacine (CIFLOX®) est un antibiotique appartenant à la classe des fluoroquinolones. L'administration se fait au cours des repas. Les fluoroquinolones sont en général bien tolérés mais elles sont photosensibilisantes et peuvent entraîner des troubles tendineux [62,63,65].

2.1.1.3.2. Traitement de la colonisation chronique

Le passage à la chronicité est défini par la présence de PA pendant six mois sur trois ECBC successifs à au moins un mois d'intervalle. L'antibiothérapie a pour but de réduire l'inoculum bactérien, d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire. La chronicité de l'infection impose une stratégie à long terme dans le but d'éviter l'apparition précoce de souches multirésistantes.

Le traitement des exacerbations se fait de préférence par voie intraveineuse. Le choix de l'antibiotique est basé sur l'antibiogramme. De nombreux antibiotiques sont actifs sur le pyocyanique (annexe 2). Le traitement recommandé est une bithérapie associant une bêta-lactamine à la tobramycine pour une durée d'au moins 14 jours. « Le choix des bêta-lactamines se fait suivant une échelle croissante d'apparition de résistance dans le temps » [66].

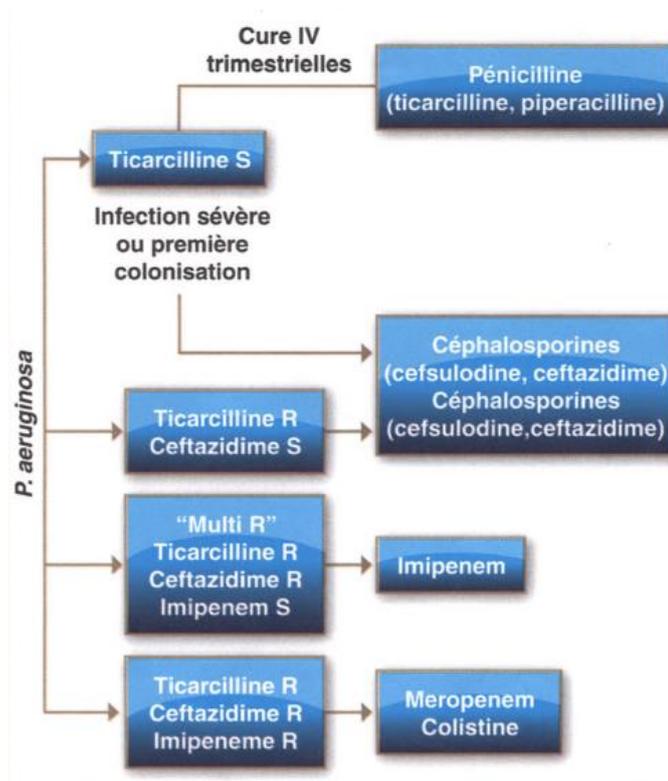


Figure 7 : Stratégie du choix des bêta-lactamines dans l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* [61]

La ticarcilline est disponible seule (TICARPEN®) ou en association avec l'acide clavulanique (CLAVENTIN®), ces deux spécialités sont réservées au milieu hospitalier. La pipéracilline est toujours associée au tazobactam qui est un inhibiteur des bêta-lactamases (TAZOCILLINE®). Cette spécialité est disponible en ville mais nécessite une prescription hospitalière. Les principaux effets secondaires sont des réactions allergiques et des troubles digestifs. En cas de traitement prolongé il est nécessaire de surveiller le ionogramme (kaliémie).

L'imipénème (TIENAM®) est disponible en ville avec une prescription hospitalière, il s'administre par perfusion. Le méropénème (MERONEM®) nécessite aussi une prescription hospitalière, il peut s'administrer soit en injection IV directe soit en perfusion courte. La seule indication donnant lieu au remboursement par la sécurité sociale est justement le traitement des infections bronchopulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose. L'imipénème et le méropénème appartiennent tous les deux aux carbapénèmes, leurs principaux effets indésirables sont des réactions allergiques (urticaires, œdème de Quincke...) et des troubles digestifs (diarrhées, vomissements, candidose digestive...). Lors du traitement, il est préconisé une surveillance hépatique.

Pour les souches multirésistantes, il peut être envisagé une trithérapie en ajoutant la ciprofloxacine par voie orale. La posologie chez l'enfant est de 40 mg/kg/j et chez l'adulte de 1 à 1,5g par jour répartis en deux prises. De par l'ototoxicité cumulative, irréversible et non appareillable des aminosides, il arrive un stade où il est parfois nécessaire de cesser le traitement par tobramycine pour le bien du patient. Dans ce cas la ciprofloxacine remplace la tobramycine dans la bithérapie.

Outre le traitement des exacerbations, l'infection à PA nécessite un traitement d'entretien. Pour ce traitement d'entretien, l'utilisation d'antibiotiques par voie inhalée est une bonne alternative aux cures d'antibiotiques par voie parentérale tous les trois mois. En cas de mauvaise observance aux traitements inhalés ou d'aggravation de la fonction respiratoire, les cures systématiques trimestrielles d'antibiotiques par voie intraveineuse seront rétablies. Les macrolides, notamment l'azithromycine auraient également leur place dans le traitement de fond de l'infection chronique à PA. Pour le bien-être du patient il est primordial de favoriser les traitements à domicile [62,63,67].

2.1.1.4. Active sur le complexe *Burkholderia cepacia*

Au sein du complexe *B. cepacia* et même au sein d'un même génomovar le pouvoir pathogène est très différent, il est donc essentiel d'identifier précisément la souche. Les bactéries de ce complexe sont caractérisées par une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques tels que les carboxypénicillines, la colistine et les aminosides. Les antibiotiques les plus souvent actifs parmi les bêta-lactamines sont la pipéracilline associé au tazobactam,

la ceftazidime et le méropénème, malheureusement ils sont rarement bactéricides. La ciprofloxacine est la fluoroquinolone qui présente la meilleure activité. Le problème est que *B. cepacia* est capable de développer des mécanismes de résistances multiples. Les bactéries peuvent donc devenir résistantes vis-à-vis d'antibiotiques dont elles étaient sensibles au départ. Des études ont montré l'intérêt d'une trithérapie type méropénème-rifampicine-ciprofloxacine ou méropénème-rifampicine-tobramycine [65].

2.1.1.5. Active sur *Achromobacter xylosoxidans*

Cette bactérie est résistante à de nombreux antibiotiques. Les plus souvent actifs sont la minocycline, l'imipénem, le méropénème et la pipéracilline. De plus la colistine à forte concentration (100 à 200 µg/mL) inhibe 92% des souches.

La minocycline (MYNOCINE®) fait partie de la famille des tétracyclines, la seule forme encore commercialisée en France est celle dosée à 100mg par voie orale. Les tétracyclines sont responsables de photosensibilisation, il est donc préférable d'éviter l'exposition solaire. Elles doivent toujours être prise avec une quantité suffisante d'eau afin d'éviter les ulcérations de l'œsophage. De plus la minocycline est la seule à entraîner des troubles vestibulaires [62,65].

2.1.1.6. Active sur *Stenotrophomonas maltophilia*

La pipéracilline associée au tazobactam, le cotrimoxazole et les quinolones sont les antibiotiques les plus souvent actifs sur cette bactérie. Pour les germes multirésistants la minocycline peut être efficace. Le cotrimoxazole est une association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime (BACTRIM®, BACTRIM FORTE®) appartenant à la famille des sulfamides. Lors de son administration il est conseillé de boire beaucoup d'eau afin d'éviter la formation de cristaux car les sulfamides sont peu solubles dans l'eau. Les sulfamides sont photosensibilisants par conséquent toute exposition solaire est déconseillée. De plus une surveillance hématologique est nécessaire [62,65].

Remarque : les macrolides en association avec le cotrimoxazole, la doxycycline ou la ceftazidime peuvent avoir une activité sur les germes multirésistants dont *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, et *B. cepacia*. [61]

2.1.2. Les antifongiques

Dans la mucoviscidose, les antifongiques sont principalement utilisés pour traiter la colonisation bronchique par *Aspergillus fumigatus* et en cas de complication l'ABPA. Dans cette dernière indication les antifongiques ont pour but de limiter la prolifération d'*Aspergillus fumigatus* ainsi que la charge antigénique. Les principaux antifongiques employés sont l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et l'amphotéricine B.

L'itraconazole (SPORANOX®), le posaconazole (NOXAFIL®) et le voriconazole (VFREND®) font tous partis de la classe des antifongiques azolés. Ce sont des inhibiteurs du cytochrome 3A4. Le cytochrome 3A4 est une enzyme intervenant dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsqu'il est inhibé, il n'est plus en mesure de métaboliser correctement le médicament qui va alors s'accumuler entraînant un risque de surdosage. Par conséquent l'association des antifongiques azolés avec d'autres médicaments doit être particulièrement surveillée.

L'itraconazole est l'antifongique de référence pour le traitement de l'ABPA. La dose initiale est de 5 mg/kg/j sans dépasser 400 mg/j répartis en deux prises. Pour guider la posologie, on mesure les concentrations sériques de l'itraconazole et de son métabolite actif (l'hydroxy-itraconazole). L'itraconazole est disponible sous deux formes : en gélules et en suspension buvable. Les effets secondaires communs aux trois molécules sont : nausées, céphalées, douleurs abdominales, élévation des transaminases, hypokaliémie... L'itraconazole est le mieux toléré des trois. Une surveillance hépatique est nécessaire.

Le voriconazole peut être proposé en remplacement de l'itraconazole. Il présente une meilleure absorption que l'itraconazole, mais son dosage sérique est également nécessaire pour adapter la posologie. Le voriconazole est disponible en comprimés, en suspension buvable et en perfusions. Des réactions de photosensibilisations ont été rapportées sous voriconazole, il faut donc éviter toute exposition solaire et être prudent lors de son association avec d'autres médicaments phototoxiques comme la ciprofloxacine. Le voriconazole entraîne plus d'effets indésirables notamment des troubles visuels, des troubles hématologiques (thrombopénie, anémie, leucopénie...) et des réactions allergiques. Lors du traitement une surveillance hématologique, hépatique, rénale et du ionogramme s'impose.

Le posaconazole existe uniquement en suspension buvable et il est réservé aux adultes. Son administration se fait toujours au moment des repas. C'est le moins utilisé des trois. La surveillance pendant le traitement est la même que pour le voriconazole. Les trois molécules nécessitent une prescription hospitalière pour être délivré.

L'amphotéricine B appartient à la famille des macrolides polyènes. Sous sa forme nébulisée elle a longtemps représenté le seul traitement antifongique de l'ABPA, mais son efficacité n'a jamais été clairement démontrée. Sa forme liposomale (AMBISOME®) peut être utilisée en cas d'échec des autres thérapeutiques. Mais à l'heure actuelle le traitement de première intention reste les dérivés nitrés avec l'itraconazole [62,68–70].

2.1.3. Traitement de l'inflammation

Traiter l'inflammation fait partie des stratégies thérapeutiques essentielles de la mucoviscidose et est complémentaire du traitement anti-infectieux.

2.1.3.1. L'azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique appartenant à la classe des macrolides. Mais plusieurs études ont montré une activité anti-inflammatoire. Ce pouvoir contre l'inflammation est dû d'une part à une diminution de la production d'IL-8 et de LTB4. Ces deux derniers étant des facteurs chimiotactiques des PNN cela conduit une inhibition du recrutement des PNN au niveau des voies aériennes. Pour rappel, les PNN sont les médiateurs principaux de l'inflammation chronique des voies respiratoires. D'autre part, l'azithromycine inhibe la libération de radicaux oxydatifs par les PNN [38]. L'azithromycine permet de diminuer le nombre d'exacerbations et de cures d'antibiotiques chez le patient atteint de mucoviscidose avec souvent en prime un effet bénéfique sur l'état nutritionnel du patient.

La prescription d'azithromycine est en augmentation depuis ces dernières années, en 2006 37,6% des patients tout âge confondu étaient traités par ce produit et en 2014 ce nombre est passé à 44,2% selon le Registre français de la mucoviscidose [4].

La posologie chez l'enfant de plus de 6 ans et pesant moins de 40 kg est de 250 mg par prise par voie orale, trois jours par semaine. Chez les patients de plus de 40 kg il est possible d'augmenter la dose à 500 mg par prise toujours trois jours par semaine. L'azithromycine présente une longue demi-vie (68 à 72h chez l'adulte) et une forte concentration tissulaire ce qui permet d'avoir un schéma thérapeutique avec des doses faibles et espacées dans le temps. Le traitement est maintenu aussi longtemps que l'évaluation clinique, bactérienne et fonctionnelle est favorable. Une surveillance de la tolérance du traitement est nécessaire, cette surveillance est basée principalement sur la clinique (nausées, diarrhées, rash cutané, acouphènes, surdité...). De plus il est préconisé de faire une surveillance bactériologique trimestrielle par un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) afin de vérifier qu'il n'y a pas d'éventuelles résistances au niveau des germes et pas d'apparition d'une colonisation à *Aspergillus*. Des données récentes ont montré que l'azithromycine pouvait allonger l'intervalle QT, il est donc conseillé d'inclure un ECG avant l'initiation du traitement. L'azithromycine est de manière générale plutôt bien tolérée, les principaux effets secondaires sont essentiellement digestifs [71].

L'azithromycine est commercialisée sous le nom de spécialité (ZITHROMAX®) et fait partie du répertoire des génériques. Il faut noter qu'elle ne possède pas actuellement d'AMM pour ses propriétés anti-inflammatoires utilisées dans la mucoviscidose [62].

2.1.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Dans la mucoviscidose, l'ibuprofène est l'AINS le plus prescrit. Les données de la littérature concernant les AINS dans la mucoviscidose ne font état que de lui. Une étude sur 85 patients traités pendant 4 ans par de l'ibuprofène à une posologie de 20 à 30 mg/kg indique

une diminution du déclin du VEMS surtout chez les enfants de moins de 12 ans [72]. Malheureusement ce bénéfice n'était pas retrouvé chez les sujets plus âgés. Les effets indésirables ne sont pas négligeables : douleurs abdominales, ulcère, hémorragie digestive... En plus il existe un risque d'insuffisance rénale lors de son association avec d'autres médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides. Le rapport bénéfice/risque du traitement par AINS est encore mal connu, c'est pourquoi il est peu prescrit en France [38]. En effet en 2014, seul 4,8% des patients atteints de mucoviscidose ont pris des AINS [4]. Il est important de préciser au patient que la prise des AINS se fait au moment des repas. L'ibuprofène est commercialisé en France dans de nombreuses spécialités (ADVILMED®, ANTARENE®, NUREFLEX®...) avec des dosages différents. Il est inscrit au répertoire des génériques. Les médicaments contenant de l'ibuprofène par voie orale sont pris en charge par la sécurité sociale à 65%, excepté les formes « conseil » disponibles sans ordonnance [62].

2.1.3.3. Les corticoïdes

La corticothérapie inhalée sera abordée dans la partie consacrée à l'aérothérapie.

En 2014, en France, 15,5% des patients atteints de la mucoviscidose ont pris des corticoïdes oraux [4]. Selon un consensus datant de 2002, les corticoïdes *per os* ont deux indications reconnues dans la mucoviscidose :

- L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ;
- La non-amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation. Cela entraîne alors une corticothérapie sur une période courte [63].

La corticothérapie au long cours n'est pas recommandée dans la mucoviscidose à cause de ses effets secondaires délétères : retard de croissance, ostéoporose, cataracte, diabète... [73] De plus, les corticoïdes risquent de favoriser la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. Par conséquent toute prescription de corticoïdes oraux, même sur une courte durée, doit être faite sous surveillance étroite du malade en faisant tout particulièrement attention au risque de décompensation d'un diabète [36].

2.1.4. L'aérosolthérapie

En 2014, d'après le registre français de la mucoviscidose, 76,1% des patients bénéficiaient d'un traitement à visée respiratoire par voie inhalée. L'aérosolthérapie est beaucoup moins prescrite chez les 0-4ans (environ 40%), en revanche elle culmine vers 87% pour les 10-14ans. Les principales thérapeutiques administrées par cette voie sont des antibiotiques, des bronchodilatateurs, des corticoïdes, et des fluidifiants [4].

2.1.4.1. Les différents aérosols

Il existe trois grands types d'aérosols : les nébuliseurs, les inhalateurs à poudre sèche et les aérosols doseurs pressurisés.

2.1.4.1.1. Les nébuliseurs

Ce sont eux les plus fréquemment prescrits. La nébulisation est connue depuis plus de 4000 ans, ce procédé consiste en « la conversion d'une solution en une suspension de particules de taille appropriée au dépôt pulmonaire et chargée en substances médicamenteuses » [74]. Il existe actuellement trois familles de nébuliseurs sur le marché : les nébuliseurs pneumatiques, les ultrasoniques et ceux à tamis.

➤ Les nébuliseurs pneumatiques

Ce sont les plus anciens, ils sont constitués d'un compresseur et d'un nébuliseur indissociable l'un de l'autre. Leur fonctionnement repose sur la loi de Bernoulli. Le compresseur est une source d'air comprimé permettant la production d'un flux gazeux. « L'air comprimé est accéléré par la structure du nébuliseur, ce qui diminue la pression latérale, entraînant le liquide contenu dans le collecteur. La dépression entraîne le liquide contenu dans le collecteur du nébuliseur, donnant naissance à une première génération de particules dont la taille est inadaptée au dépôt pulmonaire (diamètre compris entre 40 et 60 μm). Ensuite, ces particules vont s'impacter sur un bouclier produisant une seconde génération de particules dont la majorité de taille comprise entre 1 et 5 μm permettant leur pénétration dans l'arbre bronchique. Les plus grosses particules retombent dans le collecteur et retournent dans le circuit tandis que les plus petites (de taille inférieure à 0,5 μm) restent en suspension » [74].

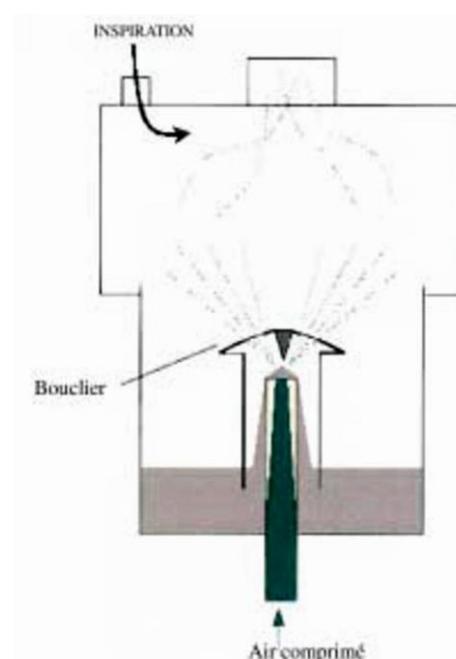


Figure 8 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique [74]

On dispose pour le moment de trois types de nébuliseurs pneumatiques. Ceux à débit constant comme leur nom l'indique permettent un débit médicamenteux constant pendant toute la durée du cycle respiratoire. Par conséquent cela engendre une grande perte pendant la phase d'expiration du cycle. Le second type est l'aérosol pneumatique à effet Venturi, ce dispositif comporte une entrée d'air au niveau du collecteur permettant l'élévation du débit médicamenteux pendant la phase d'inspiration réduisant ainsi les pertes à l'expiration et diminuant la durée de nébulisation. Le Pari LC Plus®, le Pari LC start® ou le NL9® par exemple appartiennent à cette catégorie [75]. L'efficacité de ces nébuliseurs à effet Venturi est dépendant du débit inspiratoire du patient qui doit être supérieur à celui du nébuliseur.

Enfin le dernier est le nébuliseur pneumatique dosimétrique, avec celui-ci le débit médicamenteux est stoppé durant l'expiration. Ce dispositif réduit les pertes mais en contrepartie le temps de nébulisation est rallongé. Les nébuliseurs Halotite®, Prodose® ou encore Synchron® font partie des dosimétriques.

➤ Les nébuliseurs ultrasoniques

Leur fonctionnement est basé sur la vibration à haute fréquence d'un cristal de quartz piézo-électrique. « Les ondes acoustiques produites par la vibration du quartz piézo-électrique sont transmises à la solution médicamenteuse soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'un liquide de refroidissement. Le rôle de ce dernier est d'éviter le réchauffement de la solution lié au contact direct du quartz.

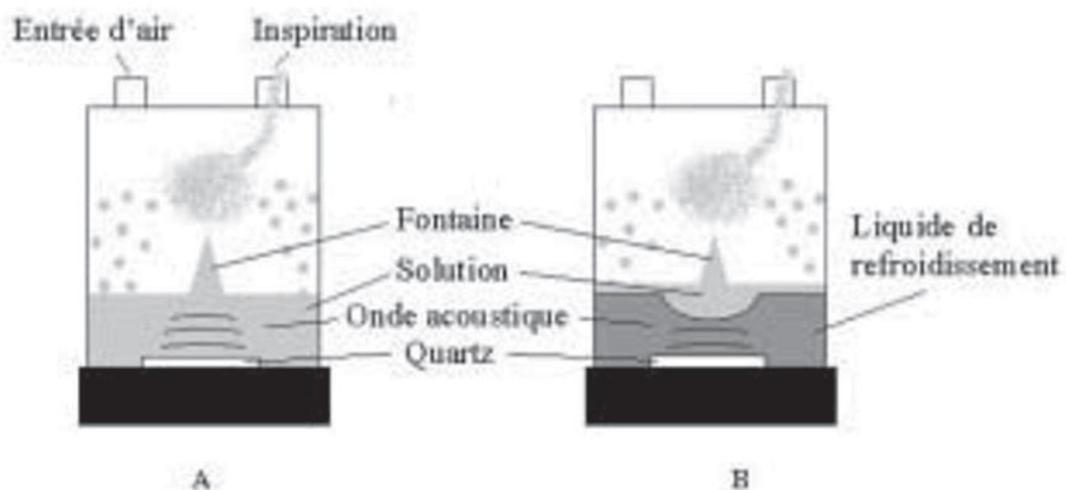


Figure 9 : Description d'un nébuliseur ultrasonique simple (A) et avec une chambre de refroidissement (B) [74]

De la surface de la solution, une fontaine va se former par cavitation comprenant les particules à inhaler. Les plus grosses particules retombent dans la solution et les plus petites, restées en suspension, sont inhalées par le patient lors de l'inspiration » [74]. Il existe des modèles qui sont équipés d'un ventilateur dont le rôle est d'entraîner les particules vers le patient. Les nébuliseurs ultrasoniques sont plutôt silencieux, excepté ceux disposant d'un ventilateur. De plus ils ont l'avantage de produire un haut débit médicamenteux sans perte lors de la phase expiratoire. Ils présentent comme autre avantage un temps de nébulisation réduit. Contrairement aux nébuliseurs pneumatiques, les huiles et les suspensions ne peuvent pas être nébulisées avec ce type d'aérosol. Les inconvénients de ce type de nébuliseurs sont le coût élevé, la contamination éventuelle liée au liquide de refroidissement et les pertes de médicaments qui peuvent être importantes dans le réservoir de l'appareil. Pour résoudre ce

problème de perte, on peut utiliser, sur certains nébuliseurs comme le SamLS®, une pièce supplémentaire adaptable à l'intérieur du réservoir [75].

➤ Les nébuliseurs à tamis

Ce sont les plus récents. Un tamis correspond à une membrane perforée d'un millier de trous microscopiques. Il en existe deux types : les nébuliseurs à tamis statique et ceux à tamis vibrant. Dans les nébuliseurs à tamis statique, tel que Omron®, la solution médicamenteuse est poussée à travers le tamis grâce à la mise en vibration de cette dernière par un quartz piézo-électrique.

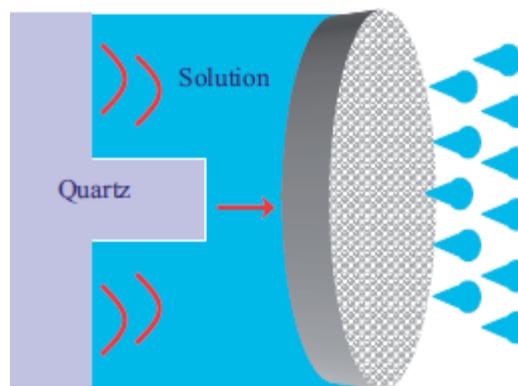


Figure 10 : Description d'un nébuliseur à tamis statique [74]

En ce qui concerne les nébuliseurs à tamis vibrant, comme e-Flow rapid® ou Atomisor Pocket®, le principe de fonctionnement est le même, la seule différence est que la membrane est elle-même animée de mouvements vibratoires [74]. L'e-Flow rapid® est plus utilisé dans la mucoviscidose, le second plus dans l'asthme.

La taille des particules inhalées dépend du diamètre des pores du tamis, de la fréquence des vibrations et des propriétés physicochimiques du médicament. Les nébuliseurs à tamis possèdent de nombreux avantages, ils ont une petite taille (ils tiennent dans la main), le temps de nébulisation est très court entre 3 et 6 minutes, ils sont silencieux et le volume résiduel est quasi nul. Ces appareils comportent tout de même des inconvénients. Le principal est la désinfection de la membrane, cette étape d'entretien est très délicate et ne peut pas s'effectuer à froid. Le patient ou son entourage doit faire très attention car les membranes sont fragiles et la prise en charge est d'une membrane tous les six mois. De plus avec ces dispositifs le patient a un rôle très actif dans l'exécution de la nébulisation du fait de la courte durée de cette dernière, en effet la respiration du patient doit être lente, profonde et régulière [76].

2.1.4.1.2. Les aérosols doseurs pressurisés

Le fonctionnement des aérosols doseurs pressurisés est plutôt simple. Le principe actif, sous forme de suspension ou de solution, est contenu dans un flacon avec le gaz propulseur.

Ces appareils disposent d'une valve doseuse qui délivre une dose définie de médicament. Chaque pression sur l'aérosol déclenche la valve ce qui permet au gaz vecteur de propulser le principe actif à grande vitesse sous forme de gouttelettes qui seront inhalées par le patient [75].

Il y a encore quelques années, les gaz propulseurs employés étaient les chlorofluorocarbones (CFC) mais ces derniers se sont avérés néfastes pour la couche d'ozone. Par conséquent ils ont été remplacés par les hydrofluorocarbones (HFA) considérés comme plus écologiques. Cela a conduit soit à la reformulation du médicament soit à l'arrêt de sa production. La reformulation de certaines spécialités associant la solution médicamenteuse au HFA a permis l'amélioration des performances des aérosols. La taille des particules a été réduite ce qui a eu pour effet d'augmenter le dépôt pulmonaire. Certains dispositifs, comme pour le SERETIDE®, sont pourvus d'un compteur de dose.

Ce type d'aérosols nécessite une coordination main-bouche parfaite ce qui est le principal inconvénient. Le patient doit inspirer lentement et profondément puis faire une apnée de quelques secondes. La technique d'inhalation et la coordination main-bouche sont impossibles à réaliser pour le jeune enfant. Pour pallier à ces problèmes, il est indispensable de coupler l'aérosol à une chambre inhalation chez l'enfant de moins de 6 ans au minimum. La chambre d'inhalation constitue un intermédiaire entre l'aérosol doseur et le patient. Toutes les chambres d'inhalation comportent une interface « patient », constituée d'un masque facial ou d'un embout buccal, d'un système de valves souples inspiratoires et expiratoires et d'une chambre. La chambre est fabriquée soit en plastique soit en matériaux antistatiques comme l'aluminium ou la silicone par exemple. Les chambres en plastique ont des charges électrostatiques pouvant diminuer la quantité de médicament délivrée au patient à cause du dépôt d'une portion de l'aérosol au niveau des parois. Les plus utilisées sont les chambres de petit volume, comme Ablespacer® (statique), Aerochamber Plus® (antistatique) ou Vortex® (antistatique) par exemple [77]. Les chambres d'inhalation sont toutes horizontales sauf une l'Idehaler® qui a la particularité d'être verticale et d'éviter les pertes médicamenteuses sur les parois lors de l'expiration [78].



Figure 11 : Exemples de chambres d'inhalation : Aerochamber plus (orange = 0-18 mois, jaune = 1 à 5 ans et bleu = 5 ans et plus), Vortex, Idehaler [62]

Il existe également des systèmes auto-déclenchés pour se libérer de la coordination main-poumon, tel que le système Autohaler® retrouvé dans QVAR® et AIROMIR®. Il suffit d'armer le dispositif et la délivrance de la dose médicamenteuse se fait automatiquement lors d'une inspiration lente. Ce système peut être utilisé chez les enfants à partir de six ans. [77].

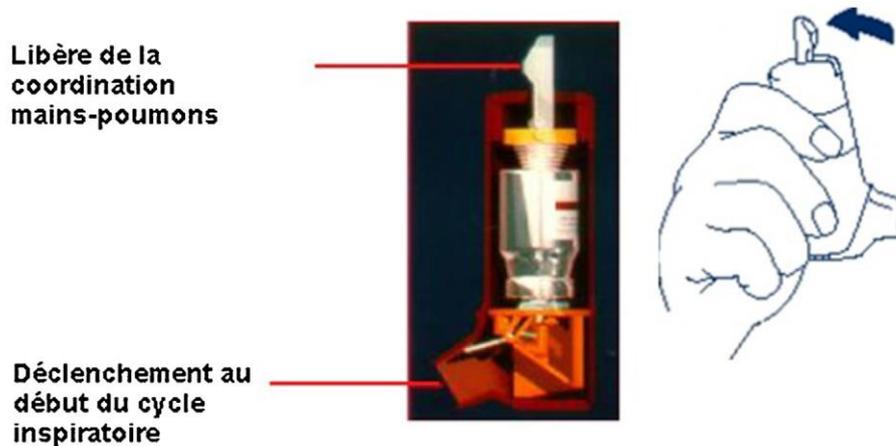


Figure 12 : Système Autohaler® [77]

Depuis ces dernières années de nouveaux dispositifs pour s'affranchir du gaz propulseur ont vu le jour ou sont en développement. Il existe des systèmes mécaniques qui utilisent l'énergie générée par un ressort ou un piston pour propulser le liquide afin de créer l'aérosol, comme le système RespiMat® dans la spécialité SPIRIVA®. Il y a aussi des systèmes électrodynamiques comme la technologie Mystic® qui « utilise le passage du liquide dans un petit orifice auquel est appliqué un champ électrique pour aérosoliser le liquide. L'aérosol électriquement chargé est ensuite déchargé avant d'être inhalé par le patient » [74].

2.1.4.1.3. Les inhalateurs de poudre sèche

Le principal avantage des inhalateurs de poudre sèche est que la coordination main-bouche n'est pas nécessaire. Ils ont également d'autres avantages, ces dispositifs permettent la visualisation de la prise médicamenteuse confirmée par la vacuité du blister ou de la gélule à la fin de l'inhalation. Pour le patient il y a un réel gain de temps concernant la prise du médicament et la désinfection de l'appareil, ce qui n'est pas négligeable étant donné la lourdeur du traitement du patient atteint de la mucoviscidose. Enfin sur le plan de l'hygiène, beaucoup de laboratoires ont prévu qu'un dispositif neuf soit remis dans chaque boîte de traitement. Actuellement certaines molécules, autrefois utilisables uniquement par nébuliseurs, peuvent s'administrer en poudre sèche tel que le mannitol, la colistine ou la tobramycine [79].

Le médicament est sous forme de poudre et il est contenu soit dans une gélule soit dans un réservoir unitaire. Les inhalateurs de poudre sèche sont uni-doses (comme l'inhalateur du

FORADIL®, l'Aerolizer®, ou celui du SPIRIVA®, l'Handihaler® par exemple) ou multi-doses (Diskus®, Turbuhaler® ou Novolizer® par exemple) [77]. Certains inhalateurs multi-doses, comme le Diskus®, possèdent un compteur de dose permettant le suivi du traitement. Une fois l'inhalateur armé, la poudre libérée est aspirée par le flux d'air induit par l'inspiration du patient. Avec ces dispositifs le patient doit inspirer vite et fort puis faire une pause respiratoire d'environ dix secondes. La grande majorité des inhalateurs de poudre sèche sur le marché sont des dispositifs passifs qui dépendent du débit inspiratoire du patient pour délivrer le médicament. Par conséquent selon le débit inspiratoire du patient on aura une production d'aérosol variable [75].



Figure 13 : Exemples d'inhalateurs de poudre sèche (A : Diskus®, B : Novolizer®, C : Turbuhaler®, D : Aerolizer®)

Les nouveaux dispositifs mis sur le marché contiennent uniquement le médicament, cela permet d'améliorer la délivrance et le dépôt pulmonaire. En effet, avant il y avait très souvent adjonction de lactose pour réduire la cohésion entre les particules. L'ajout du lactose et le maintien de forces de cohésion entre les particules restreignaient la dose pulmonaire délivrée qui était de l'ordre de 10 à 30% de la dose inscrite sur l'emballage. Prenons l'exemple de la tobramycine (TOBI PODHALER®) qui bénéficie de la technologie Pulmosphère®. Le procédé de fabrication est original avec un séchage par pulvérisation. Les particules générées, les Pulmosphères®, sont de petite taille, sphériques et très poreuses [80]. Cette technique permet une délivrance d'environ 60% de la dose inscrite sur l'emballage. Pour ces nouveaux dispositifs la technique d'inhalation est la suivante : une respiration lente et profonde, suivie d'une apnée de quelques secondes [79].

2.1.4.2. Les produits administrés

Actuellement, l'aérosolthérapie est une technique permettant d'administrer de nombreux produits : des antibiotiques, des fluidifiants, des corticoïdes ou encore des bronchodilatateurs.

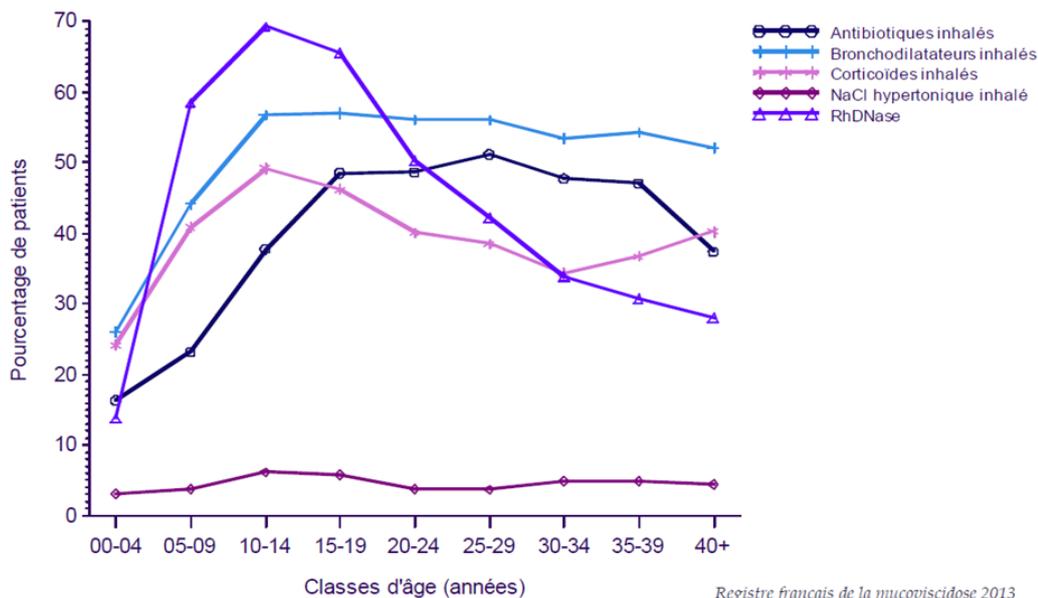


Figure 14 : Produits administrés en aérosolthérapie, par classe d'âge [6]

2.1.4.2.1. Les antibiotiques inhalés

Selon le Registre français de la mucoviscidose, en 2014 41% des patients tout âge confondu ont pris des antibiotiques par voie inhalée [4]. La voie inhalée en antibiothérapie est très utilisée dans la mucoviscidose car elle permet de réduire les effets secondaires et de traiter directement la zone infestée. Actuellement en France on dispose de trois molécules : la tobramycine, le colistiméthate de sodium et plus récemment l'aztréonam [77].

➤ Aztréonam (CAYSTON®)

C'est un antibiotique appartenant à la classe des bêtalactamines et il est indiqué dans le traitement de la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients de 6 ans et plus atteints de la mucoviscidose. Le mécanisme d'action de l'aztréonam est le suivant : il « se lie aux protéines de liaison de la pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse des parois cellulaires bactériennes, suivie d'une filamentation et d'une lyse cellulaire. Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant » [79]. Les études de phase III d'aztréonam par voie inhalée versus placebo ont montré une amélioration du VEMS de 6 à 10%, une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'un temps de recours à d'autres antibiotiques plus long. De plus une étude aztréonam par voie inhalée versus tobramycine inhalée a permis de prouver la non-infériorité de l'aztréonam sur l'évolution du VEMS. Dans cette dernière étude, après trois cures, les patients traités par aztréonam avaient une amélioration du VEMS supérieure à ceux traités par tobramycine inhalée.

Cet antibiotique est présenté sous forme d'une solution pour inhalation par nébuliseur. La posologie préconisée est 75 mg trois fois par jour avec un intervalle de quatre heures

minimum entre chaque prise pour une durée de 28 jours. Cette période de 28 jours correspond à un cycle ou une cure, chaque cure doit être entrecoupée d'une période « off » de 28 jours également. La nébulisation du médicament dure environ 2 à 3 minutes, elle se fait uniquement avec le nébuliseur Altera car il est le seul à pouvoir délivrer un volume de 1mL. Altera est spécifique de l'aztréonam et ne peut donc pas être utilisé avec un autre médicament sous peine d'en augmenter sa délivrance et donc sa toxicité. Un nébuliseur Altera neuf est mis à disposition dans chaque nouvelle boîte de CAYSTON®. La nébulisation de l'aztréonam doit être précédée par un traitement bronchodilatateur. Chez les patients ayant plusieurs traitements inhalés, l'ordre recommandé est le suivant : bronchodilatateur, mucolytiques, aztréonam.



Figure 15 : Nébuliseur Altera [81]

Ses effets secondaires sont ceux généralement retrouvés avec les antibiotiques inhalés : toux, congestion nasale, céphalées, hémoptysie, *wheezing* (bruit respiratoire anormal [1]), douleur pharyngée [79].

Le CAYSTON® dispose d'une AMM européenne depuis 2009. En France il est actuellement disponible en ville après rétrocession hospitalière. Chaque boîte de CAYSTON® contient 84 flacons de poudre, 88 ampoules de solvant (4 ampoules supplémentaires sont donnés en cas de perte) et un nébuliseur Altera. La solution doit donc être reconstituée avant utilisation. Une fois le solvant mélangé à la poudre on obtient une solution limpide à administrer immédiatement. Le médicament se conserve au froid entre 2 et 8°C, il est possible de le conserver hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C et pendant une durée de 28 jours maximum. A titre informatif le prix d'une boîte de CAYSTON® est de 2099,40€. De plus ce médicament nécessite une prescription initiale semestrielle [62].

➤ Colistiméthate de sodium (COLIMYCINE®, COLOBREATHE® et TADIM®)

Le colistiméthate de sodium constitue une prodrogue de la colistine. Cette dernière est un antibiotique polypeptidique cyclique appartenant à la famille des polymyxines. La colistine est utilisée dans le traitement de la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de la mucoviscidose. Les polymyxines agissent en dégradant la

membrane cellulaire, par interaction avec les phospholipides, des bacilles à Gram négatif dotés d'une membrane extérieure hydrophobe. Certaines bactéries peuvent présenter une résistance naturelle à cette famille. Il est possible que le germe *Pseudomonas aeruginosa* présente une résistance acquise.

Le colistiméthate de sodium se présente sous deux formes : une solution à reconstituer pour nébulisation (COLIMYCINE® et TADIM®) et depuis 2013 une poudre sèche pour inhalation (COLOBREATHE®). La posologie est différente selon la forme. Le COLOBREATHE® est dosé à 1 662 500 UI/gélule ce qui équivaut à 125 mg de colistine. La posologie est d'une gélule à inhaler deux fois par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, avec un intervalle de 12 heures entre deux prises. Les gélules doivent être inhalées avec l'inhalateur Turbospin® contenu dans la boîte de traitement [79]. Concernant la forme pour nébulisation la posologie chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans est de 1 à 2 MUI deux à trois fois par jour, sans dépasser 6 MUI par 24 heures. Chez l'enfant de moins de 2 ans la posologie est de 0,5 à 1 MUI deux fois par jour, la dose maximale est de 2 MUI par jour. Pour les deux spécialités la nébulisation est réalisée avec un nébuliseur pneumatique. La première administration de colistiméthate de sodium, peu importe la forme, doit se faire sous surveillance médicale [62]. Pour les patients ayant plusieurs traitements par voie inhalée à prendre, il est recommandé de suivre cet ordre : bronchodilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres traitements inhalés et enfin colistine.

Les effets indésirables sont similaires pour les différentes formes, on retrouve le plus fréquemment une toux, un bronchospasme, une oppression thoracique, une dyspnée et une irritation de la gorge. Avec la forme poudre, les patients décrivent un goût désagréable qui les oblige à se rincer la bouche après chaque inhalation et il y a aussi un risque d'infection fongique buccale.

Les trois spécialités sont soumises à une prescription initiale hospitalière de 6 mois. Comme précédemment une fois reconstituer les solutions doivent être utilisées le plus rapidement possible. Les trois se conservent à une température ne dépassant pas 25°C. Le COLOBREATHE® étant une poudre sèche doit en plus être conservé à l'abri de l'humidité.

➤ Tobramycine (TOBI® et TOBI PODHALER®) [62,79]

La tobramycine est un antibactérien de la famille des aminosides. Comme les deux molécules précédentes, la tobramycine est indiquée dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de la mucoviscidose de 6 ans et plus. « Son activité bactéricide est basée principalement sur l'inhibition de la synthèse des protéines, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe cellulaire puis éventuellement la

mort de la cellule. La tobramycine se lie avec la sous-unité 30S des ribosomes bactériens et bloque la première étape de la synthèse protéique, à savoir l'initiation. Elle a une activité concentration-dépendante » [79].

La tobramycine inhalée est disponible sous deux formes : une solution pour nébulisation (TOBI®) et une poudre sèche pour inhalation (TOBI PODHALER®). Une étude comparant ces deux formes, a montré une équivalence concernant le gain de VEMS et la diminution la concentration bactérienne dans les expectorations. En revanche, la forme poudre a eu la préférence des patients en ce qui concerne l'efficacité, la commodité et la satisfaction globale.

La posologie est différente selon la forme. Le traitement par tobramycine fonctionne sur un système de cure comme pour l'aztréonam. Pour la solution pour nébulisation la posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant est d'une ampoule de 300 mg deux fois par jour avec un intervalle de 12 heures entre deux prises. La nébulisation est réalisée à l'aide d'un nébuliseur Pari LC Plus et dure environ 15 minutes. Quant à la forme poudre sèche la dose recommandée est de 112 mg par prise, soit 4 gélules de 28 mg, deux fois par jour avec toujours un intervalle de 12 heures entre chaque prise. La dose est identique pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans. Bien évidemment les gélules sont à insérer uniquement dans l'inhalateur Podhaler® fourni. Pour une bonne administration du produit, chaque gélule doit être inhalée avec deux manœuvres d'inspiration suivie par une apnée. Le patient doit vérifier la vacuité de la gélule, si cette dernière ne l'est pas le patient doit procéder à deux autres inhalations. Pour les deux formes, une cure dure 28 jours puis le patient fait une pause pendant 28 jours. Le traitement est poursuivi de façon cyclique aussi longtemps que le médecin trouve un bénéfice pour le patient.

Lorsqu'un patient présente d'autres thérapeutiques par voie inhalée que la tobramycine, l'ordre d'administration recommandé est le suivant : bronchodilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres médicaments en inhalation et enfin la tobramycine.

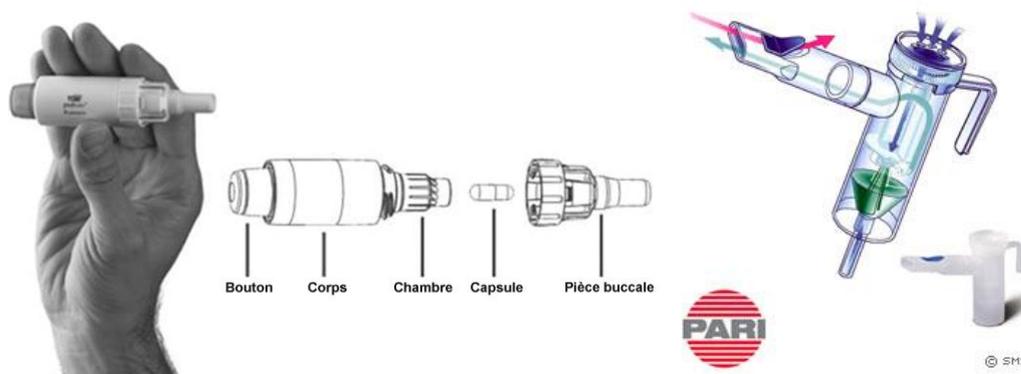


Figure 16 : Le système Podhaler (à gauche) et le nébuliseur Pari LC Plus (à droite) [81]

Les effets indésirables les plus fréquents avec la tobramycine par voie inhalée sont la toux, une dyspnée, des hémoptysies, une dysphonie, des acouphènes, un bronchospasme, des douleurs oro-pharyngées, des myalgies...

Les deux spécialités sont soumises à une prescription initiale hospitalière de 6 mois. TOBI® doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Hors du réfrigérateur les ampoules fermées peuvent être conservées jusqu'à 25°C pendant 28 jours maximum. TOBI PODHALEUR® se conserve à température ambiante, les gélules doivent impérativement être conservées dans la plaquette thermoformée et à l'abri de l'humidité. L'inhalateur doit être changé chaque semaine. Le conditionnement des deux spécialités correspond à une cure de 28 jours et coûte 2203,18€.

A noter que d'autres molécules par voie inhalée sont actuellement en cours de développement, par exemple la lévofloxacine et amikacine font l'objet d'études de phase III. Des études de phase II sont aussi en cours pour une association de fosfomycine et de tobramycine [81].

2.1.4.2.2. Les mucolytiques

➤ Le sérum salé hypertonique

Le sérum salé fut le premier traitement utilisé tout d'abord en isotonique puis en hypertonique. Le sérum salé hypertonique (SSH) réduit la viscosité ainsi que l'élasticité des sécrétions ce qui a pour effet d'améliorer la clairance mucociliaire. L'effet du SSH sur la clairance a été démontré in vivo pour une concentration de 5 à 7% délivré avec un nébuliseur ultrasonique. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé à l'heure actuelle. Sur une courte période (15 à 30 jours), le SSH augmente modérément le VEMS malheureusement cette augmentation n'est pas retrouvée à long terme. L'utilisation ponctuelle d'aérosol de SSH n'est pas intéressante.

La posologie habituelle de SSH à 7% est de 4mL deux fois par jour. De manière générale la prise de l'aérosol est conseillée avant la séance de kinésithérapie, matin et soir. Les effets secondaires de ce traitement sont assez nombreux : bronchospasme, toux, oppression thoracique, vomissement, hémoptysie, sinusite..., et sont responsables de 10% des arrêts de traitement. De plus le goût salé est généralement mal accepté du patient. Actuellement en France le SSH est commercialisé sous forme de dosettes de 4mL dans deux spécialités, le Mucoclear® dosé à 6% et le Salitol® à 7% [79].

➤ La désoxyribonucléase recombinante humaine (RhDNase)

La RhDNase, également appelée dornase alpha, est commercialisée en France depuis 1994 sous le nom de spécialité Pulmozyme®. En 2001, le Pulmozyme® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la nébulisation [75]. C'est une enzyme qui permet la lyse des squelettes nucléiques des polynucléaires et des bactéries, et la diminution la quantité de mucus ainsi que sa viscosité [38]. Selon la première étude réalisée sur 1000 patients, la RhDNase améliore le VEMS et réduit le nombre d'infections et d'hospitalisations chez les plus de 5 ans. Les bénéfices du traitement apparaissent assez rapidement, dès les premières semaines, et persistent à long terme mais de façon moindre.

Le médicament est dispensé à l'aide d'un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant. Le nébuliseur ultrasonique n'est pas conseillé car la chaleur peut dénaturer la solution médicamenteuse. La posologie est d'une ampoule de 2,5mL par jour, généralement le matin au moins 20 à 30 minutes avant une séance de kinésithérapie. Le Pulmozyme® se conserve au frigo entre 2 et 8°C, il est important de sortir le médicament environ 10 minutes avant la séance car s'il est trop froid sa viscosité est plus importante ce qui a pour conséquence d'allonger le temps de nébulisation. La solution médicamenteuse est prête à l'emploi, elle ne doit pas être diluée ni mélangée avec un autre médicament [82]. Contrairement au SSH, les effets indésirables sont mineurs (raucité de la voix, pharyngite, laryngite) et en plus ils disparaissent généralement dans les trois premières semaines de traitement. Le Pulmozyme® existe sous deux conditionnements : une boîte de 6 ampoules et une boîte de 30 ampoules [83].

➤ Le mannitol

C'est un monosaccharide polyol utilisé dans la mucoviscidose pour son pouvoir osmotique. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, le mannitol est supposé entraîner un afflux de liquide au niveau des sécrétions des voies aériennes, une augmentation de l'hydratation et donc ainsi une modification de la clairance et des propriétés rhéologiques du mucus. Selon les études sur l'efficacité du mannitol, à raison de 400mg deux fois par jour les patients ont vu leur VEMS augmenté d'environ 2 à 3%. Ce bénéfice apparaît dès la sixième semaine de traitement et se maintient à long terme. Le traitement par mannitol sera instauré uniquement après un test initial de tolérance au produit.

La posologie recommandée est donc de 400mg de mannitol sous forme de poudre sèche à inhaler deux fois par jour (matin et soir). La spécialité contenant le mannitol est le Bronchitol®, les gélules contenant la poudre sèche contiennent 40mg de principe actif. Par conséquent le patient doit prendre 10 gélules à chaque prise, chaque gélule doit être introduite séparément dans l'inhalateur fourni avec un temps le plus faible possible entre deux gélules.

Ce médicament est indiqué dans la mucoviscidose chez les adultes comme traitement d'appoint. Le mannitol ne remplace pas le Pulmozyme® car ils ont des mécanismes d'action différents mais ils peuvent être associés. Dans le cas où ils seraient associés le mannitol doit être inhalé avant le Pulmozyme®.

Les effets secondaires les plus fréquents du mannitol sont une toux, des douleurs pharyngées, une oppression thoracique, des hémoptysies et un bronchospasme. Le Bronchitol® existe sous deux présentations, le premier conditionnement contient 10 gélules, un inhalateur et sert pour réaliser le test de tolérance. Le deuxième conditionnement contient 280 gélules et 2 inhalateurs ce qui équivaut à deux semaines de traitement [79].

2.1.4.2.3. Les corticoïdes

Les corticoïdes inhalés sont utilisés pour leur pouvoir anti-inflammatoire. Dans la mucoviscidose ils devraient en pratique être utilisés lors de manifestations asthmatiques [83]. « La corticothérapie inhalée est fréquemment prescrite chez les patients atteints de mucoviscidose sans qu'elle ait clairement prouvé son bénéfice sur l'inflammation bronchique et la fonction respiratoire » [38]. Il faut faire attention lors de l'association d'une corticothérapie inhalée avec l'itraconazole, un antifongique pouvant être utilisé pour traiter une aspergillose, car cela peut entraîner des insuffisances surrénales. Les aérosols doseurs et les inhalateurs de poudre sèches sont plus employés que les formes destinées à la nébulisation.

Les molécules disponibles sont la béclométhasone, le budésonide, le ciclesonide, la fluticasone et la mométasone (tableau 3). A la pharmacie, il est important de montrer au patient le fonctionnement du dispositif et de dire ou rappeler au patient ou à sa famille qu'il est nécessaire de bien se rincer la bouche et le pourtour de la bouche après l'administration de corticoïdes inhalés pour éviter l'apparition de candidoses oro-pharyngées. Grâce à cette voie les effets secondaires sont réduits et sont principalement locaux : irritation faciale lors de l'emploi du masque, gêne pharyngée (toux, dysphonie) et candidose oro-pharyngée [82].

Tableau 3 : Liste des corticoïdes inhalés disponibles en France [62]

Molécule	Nom de spécialité en fonction du dispositif		
	Nébuliseur	Aérosol doseur	Inhalateur de poudre sèche
Béclométasone	BECLOSPIN®	BECLOJET®, BECLOSPRAY®, BECONASE®, BECOTIDE®, ECOBEC®, FORMODUAL®, QVAR®	ASMABEC®, BEMEDREX®, FORMODUAL NEXTHALER®, MIFLASONE®
Budésonide	PULMICORT®		MIFLONIL®, NOVOPULMON®, PULMICORT TURBUHALER®
Ciclésouide		ALVESCO®	
Fluticasone		FLIXOTIDE DISKUS®	FLIXOTIDE®
Mometasone			ASMANEX®

2.1.4.2.4. Les bronchodilatateurs inhalés

Selon le consensus de 2002 concernant la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose les anticholinergiques ne sont pas recommandés. En revanche les β 2-mimétiques peuvent être utilisés dans les trois situations suivantes :

- Les périodes stables : on peut utiliser les β 2-mimétiques d'action longue si nécessaire.
- Les périodes d'exacerbations : on peut utiliser les β 2-mimétiques de courte durée d'action pour permettre une amélioration des paramètres fonctionnels.
- Avant le début de la séance de kinésithérapie : l'administration de β 2-mimétiques d'action courte par voie inhalée permet d'améliorer le drainage bronchique [84].

Depuis ce consensus, on a observé que l'utilisation des β 2-mimétiques était indispensable avant l'administration par voie inhalée de produit pouvant entraîner une

bronchoconstriction tel que la tobramycine, la colistine ou le mannitol par exemple. De plus leur emploi serait intéressant pour améliorer le dépôt du médicament nébulisé [83]. En général les bronchodilatateurs sont dispensés à l'aide d'aérosol doseur ou d'inhalateur de poudre sèche plutôt que par nébuliseurs [85].

➤ Les β 2-mimétiques d'action rapide et brève [62]

Ce sont des médicaments de la crise d'asthme. Ils agissent en quelques minutes seulement et leur action se prolonge pendant 4 à 6 heures.

○ Salbutamol

Le salbutamol est disponible sous les trois formes : en solution pour nébulisation (VENTOLINE®), en aérosol doseur (AIROMIR®, VENTOLINE®) et en inhalateur de poudre sèche (ASMASAL®, VENTILASTIN®. En cas de crise la posologie est de 1 à 2 bouffées de 100 μ g à renouveler si nécessaire quelques minutes après sans dépasser 15 bouffées par jour. Le salbutamol peut également être utilisé en prévention de l'asthme d'effort dans ce cas la posologie est de 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort. Aux doses usuelles les effets indésirables sont rares, en revanche à doses élevées peuvent apparaître des tremblements, des crampes musculaires, une tachycardie et des céphalées.

○ Terbutaline

Elle existe sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (BRICANYL®) et sous forme d'inhalateur de poudre sèche (BRICANYL TURBUHALER®). Les indications sont les mêmes que pour le salbutamol. La posologie est d'une bouffée de 500 μ g à renouveler si besoin en cas de crise. Pour l'asthme d'effort la posologie est aussi d'une bouffée 15 à 30 minutes avant l'effort. La dose maximale est de 8 bouffées par 24 heures. Les effets secondaires en cas de surdosage sont les mêmes que précédemment.

➤ Les β 2-mimétiques d'action prolongée [62]

Ce sont des bronchodilatateurs à action retardée et de longue durée. Ils ne sont par conséquent en aucun cas utilisés pour traiter la crise d'asthme. Leur durée d'action est de 12 heures. Ils ont deux indications : le contrôle de l'asthme persistant modéré et la prévention de l'asthme induit par l'effort.

○ Formotérol

Le formotérol seul est disponible en inhalateur de poudre sèche (ASMELOL®, FORADIL®) et en aérosol doseur (FORMOAIR®). La posologie est de 12 μ g matin et soir pour le traitement de fond chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans. Elle peut être augmentée à 24 μ g matin et soir dans les cas graves, mais il ne faut pas dépasser 4 inhalations par jour.

Pour l'asthme d'effort la posologie est de 12 à 24µg 15 à 30 minutes avant l'exercice, seul le FORADIL® a cette indication. Aux doses usuelles les effets secondaires sont très rares. En cas d'augmentation de posologie peuvent apparaître des palpitations, des céphalées et des tremblements des extrémités.

Il existe associé aux corticoïdes :

- Formotérol + budésonide : DUORESP®, SYMBICORT®
- Formotérol + béclométazone : FORMODUAL®, INNOVAIR®
- Formotérol + fluticasone : FLUTIFORM®

○ Salmétérol

Il se présente seul en aérosol doseur (SEREVENT®) et en inhalateur de poudre sèche (SEREVENT DISKUS®). La posologie pour le traitement de fond de l'asthme est d'une dose de 50µg (poudre) ou deux doses de 25µg (aérosol pressurisé) matin et soir chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans. Pour la prévention de l'asthme induit par l'effort c'est une dose de 50µg ou deux doses de 25µg 30 minutes à 1 heure avant l'effort. Les effets secondaires sont les mêmes que pour le formotérol.

Le salmétérol existe également en association avec un corticoïde, le fluticasone (SERETIDE® et SERETIDE DISKUS®).

Il existe deux autres β2-mimétiques d'action longue, l'indacatérol (ONBREZ®) et l'olodatérol (STRIVERDI®), mais ils ont uniquement comme indication le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

2.1.5. L'oxygénothérapie

L'évolution de la maladie entraîne une dégradation de la fonction pulmonaire qui peut être responsable d'une hypoxie (diminution de la quantité d'oxygène dans le sang [1]). Dans ce cas une oxygénothérapie peut être nécessaire. On distingue l'oxygénothérapie de longue durée (>15h/jour) de l'oxygénothérapie à court terme ou transitoire (<15h/jour).

L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée dans le cas où :

- PaO_2 (pression partielle artérielle en oxygène) ≤ 55 mm/Hg ou SaO_2 (saturation artérielle en oxygène) ≤ 90 % sous air ambiant ;
- ou désaturation artérielle nocturne ($SaO_2 \leq 90$ % plus de 10 % de la durée de l'enregistrement) ;
- ou hypoxémie de repos < 60 mmHg avec HTAP (hypertension artérielle pulmonaire)

L'oxygénothérapie transitoire peut être indiquée en cas de désaturation à l'effort isolée, en particulier au cours d'une exacerbation [86].

Il existe trois sources d'oxygène pour réaliser une oxygénothérapie à domicile : le concentrateur d'oxygène, l'oxygène gazeux (bouteille) et l'oxygène liquide (cuve). Le débit de l'oxygène est déterminé à l'aide des gaz du sang du patient par le prescripteur. La modification du débit ne peut se faire que sur avis médical. La prescription médicale doit être réalisée par un pneumologue, un pédiatre ou un médecin du CRCM. Elle doit comporter la source, le débit et la durée quotidienne d'utilisation de l'oxygène [87].

Le concentrateur d'oxygène, appelé également extracteur d'oxygène, concentre l'oxygène à partir de l'air ambiant. L'azote de l'air est retenu par des tamis moléculaires de zéolithe. Le concentrateur ressemble à un petit meuble pourvu de roulettes de 14 à 25kg et fonctionne sur secteur. Il doit être mis en marche environ 5 minutes avant l'utilisation afin d'obtenir une bonne concentration en oxygène. En moyenne leur débit est de 0,5 à 5 L/min mais certains concentrateurs peuvent aller jusqu'à 9 L/min.

A domicile, l'oxygène liquide est toujours installé sous deux formes : une cuve fixe d'oxygène et un réservoir portable. La cuve pèse entre 40 et 75kg, elle renferme l'oxygène sous forme liquide à une température de -183°C . Ce dispositif permet un débit de 1 à 9L/min en général et peut atteindre jusqu'à 15 L/min. Le ravitaillement se fait par des distributeurs agréés. Le réservoir portable est rempli directement à partir de la cuve fixe, il permet ainsi la déambulation. Il a une capacité de 0,5 à 1,2L et son poids varie de 2,2 à 4,5 kg suivant les modèles. Avec le réservoir portable la délivrance de l'oxygène peut se faire en continu et/ou en mode pulsé (l'oxygène est délivré qu'à l'inspiration).

L'oxygène gazeux, conditionné en bouteilles, est généralement utilisé pour permettre la déambulation en parallèle à un concentrateur et comme source de secours. Les bouteilles sont de 0,4, 1 et 3 m³ leur poids est respectivement de 5,5, 8,5 et 23,5 kg.

Les interfaces les plus utilisées à domicile sont les lunettes et le masque. Les lunettes délivrent l'oxygène au patient via deux embouts narinaires. La circulation permanente de l'oxygène peut entraîner une sécheresse de la muqueuse nasale, pour palier à ce problème on peut utiliser des pâtes à l'eau. Le masque enveloppe soit uniquement le nez soit le nez et la bouche. Il est préconisé pour des hauts débits. Pour faciliter le déplacement du patient dans son intérieur il existe une tubulure c'est un tuyau qui relie la source d'oxygène à l'interface patient. La tubulure ne doit pas excéder plus de 15 mètres interface comprise afin d'éviter une diminution du débit. L'ajout d'un humidificateur peut être nécessaire pour éviter l'assèchement des voies aériennes supérieures du patient. Il est utilisé à partir d'un débit de 3L/min et il est adaptable sur les trois sources d'oxygène. L'humidificateur doit être positionné à la sortie

d'oxygène de l'appareil pour charger le flux en humidité. Afin d'éviter toute contamination il est important de changer l'eau de l'humidificateur toutes les 48 heures [88].

L'oxygène est un comburant ce qui nécessite des précautions d'emploi :

- Il doit être stocké dans une zone sans risque (absence de solvant ou de matières inflammables)
- Il faut éviter la présence de source de chaleur à proximité (cheminée, cuisinière...)
- Ne pas graisser le matériel, ne pas s'enduire le visage ou les mains avec un corps gras car l'oxygène s'enflamme en présence de corps gras
- Ne pas fumer
- Ne jamais utiliser de produit avec un gaz propulseur (laque, désodorisant...) à proximité de l'oxygène
- Eviter le port de vêtements synthétiques, préférer le coton
- Ventilation des locaux au moins deux fois par jour
- Transport de l'oxygène toujours en position verticale.

2.2. De la sphère digestive

Les traitements à visée digestive sont très nombreux compte tenu de la complexité de la maladie et des différents organes touchés (pancréas, foie, intestin...)

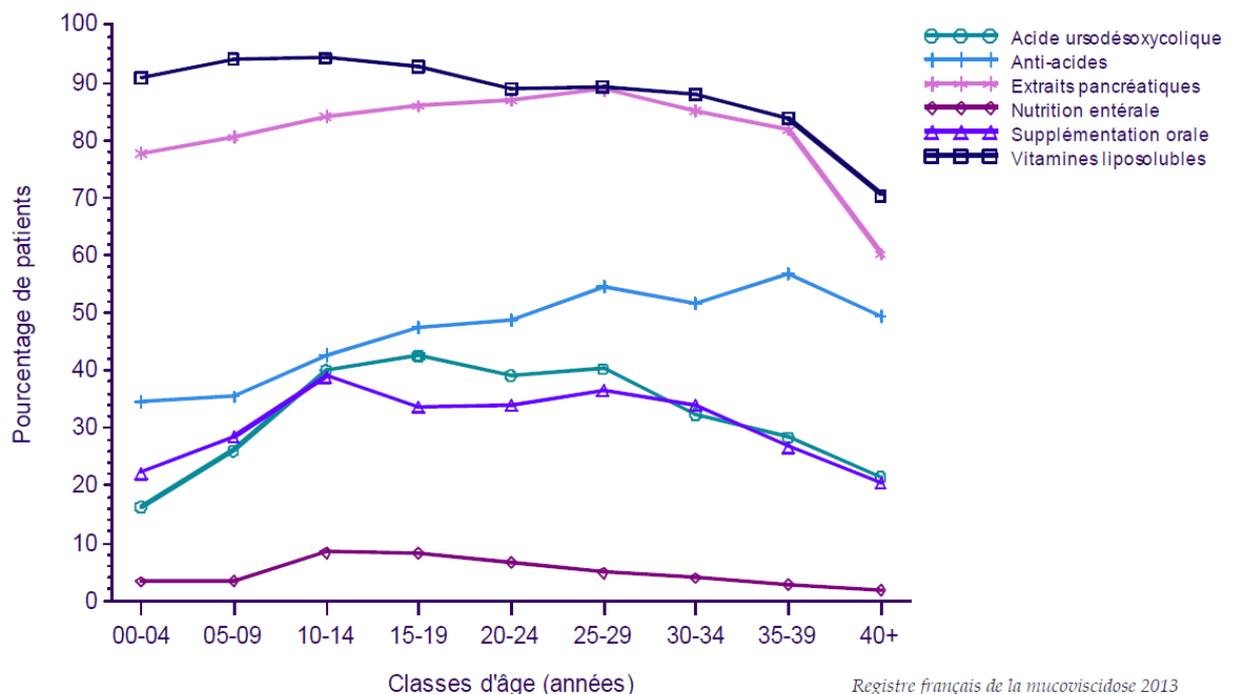


Figure 17 : Thérapeutiques à visée digestive par classe d'âge [6]

2.2.1. Traitement de l'atteinte pancréatique

Le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine est basé sur l'utilisation par voie orale des extraits pancréatiques et sur la supplémentation vitaminique.

L'efficacité des extraits pancréatiques a été considérablement augmentée grâce à la mise sur le marché de microsphères gastroprotégées, dont la taille varie de 1,2 à 2 mm. Les gélules renferment environ une centaine de ces microsphères. Ce procédé de fabrication empêche la destruction des enzymes dans l'estomac et permet leurs libérations dans le duodénum. L'objectif de la supplémentation en extraits pancréatiques est de parvenir à une absorption intestinale des protéines et des graisses la plus normale possible [52]. Actuellement en France, il est commercialisé deux spécialités à base d'extraits pancréatiques. Il s'agit du CREON® avec trois dosages 5000, 12000 et 25000 U ainsi que de l'EUROBIOL® qui lui existe depuis peu sous trois dosages 12500, 25000 et 40000 U. Ces deux spécialités sont composées de poudre de pancréas d'origine porcine. Les recommandations concernant la prise des extraits (tableau 4) sont exprimées en unité de lipase par kilogramme (UL/kg).

Tableau 4 : Posologie recommandée pour les extraits pancréatiques chez les patients atteints de mucoviscidose [63] [52]

Patient	Posologie d'extraits pancréatiques	Dose maximale
Nourrisson	2000 à 4000 UL/120 mL de lait	
Enfant	1000 UL/kg/repas 500 UL/kg/collation	100 000 UL/jour
Adolescent et adulte	50 000 à 75 000 UL/repas 25 000 UL/collation	250 000 UL/jour

La dose administrée doit bien évidemment être adaptée au cas par cas. Il est possible d'augmenter la posologie de 25 000 UI supplémentaire en cas de repas plus riches en matières grasses. Les extraits pancréatiques doivent être pris en début des repas [89]. Le dosage 5000 de CREON® est plus adapté chez le nourrisson et l'enfant de par sa présentation sous forme de granulés conditionnés en flacon. Pour les enfants qui ont des difficultés à avaler les gélules, il est possible de les ouvrir. Le contenu des gélules doit être ajouté à de la nourriture semi-liquide ou liquide acide (pH<5,5) tel que de la compote de pomme ou un jus d'ananas par exemple [62]. Les effets indésirables les plus fréquents sont de type digestif : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée ou encore constipation.

La supplémentation vitaminique est indispensable pour les patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine. Les compléments d'apport concernent les vitamines liposolubles A, D, E et K dont les carences sont les plus fréquentes. Les recommandations usuelles sont de 5000 à 10 000 UI/j de vitamine A, 400 à 800 UI/j de vitamine D et 500 UI/j de vitamine E (tableau 5) [52]. En ce qui concerne la vitamine K, la supplémentation est de 5 à 10 mg par semaine lors de la première année de vie puis par la suite de 5 à 10 mg durant 3 à 7 jours lors de carence ou d'antibiothérapie continue [63]. En effet l'antibiothérapie prolongée, en particulier celle dirigée contre les bacilles à gram négatif, favorise la carence en vitamine K par diminution de la synthèse de ménaquinone (vitamine K₂) produite par la flore digestive. Toutes ces vitamines doivent être prises au moment des repas, de manière concomitante à celle des extraits pancréatiques.

Tableau 5 : Liste non exhaustive de spécialités contenant les vitamines A, D, E et K [62]

Vitamines	Spécialités	Forme
Vitamine A	A 313® 50 000 UI	Capsule molle
Vitamine D	DEDROGYL® 15mg/100mL, ZYMAD® 10 000 UI/mL	Gouttes
Vitamine E	DERMORELLE® 200mg, TOCO® 500mg, TOCOLION® 500mg	Capsule molle
Vitamine K	VITAMINE K1 ROCHE® 2mg/0,2mL (nourrisson) et 10mg/1mL	Solution buvable

2.2.2. Traitement de l'atteinte hépatique

L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est recommandé pour la prise en charge de l'atteinte hépatique dans la mucoviscidose. C'est un acide biliaire naturel hydrophile et cholérétique (qui augmente la sécrétion de bile [1]). Il est naturellement présent chez l'homme en très faible quantité. A l'instar des acides biliaires endogènes, l'avantage de l'acide ursodésoxycholique est qu'il est dépourvu de propriétés détergentes. Les études menées sur l'AUDC dans les années 1990 ont montré une réduction de la rétention biliaire, une amélioration des lésions histologiques du foie ainsi que de la biologie hépatique [90].

Le traitement par l'AUDC doit commencer dès le diagnostic d'atteinte hépatique. La dose quotidienne recommandée est de 20 mg/kg en deux ou trois prises au moment des repas. Cette dose pourra être augmentée à 25 mg/kg s'il n'y a pas d'amélioration ou de normalisation des enzymes hépatiques dans les 3 à 6 mois qui suivent l'instauration du traitement [55]. En France plusieurs spécialités contiennent de l'AUDC : DELURSAN® 250 et 500 mg,

URSOLVAN® 200 mg et CHOLURSO® 250 et 500 mg. Le traitement par l'AUDC est plutôt bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs de type diarrhée et douleurs digestives [91]. Dès que l'atteinte hépatique est diagnostiquée la prescription de médicaments potentiellement hépatotoxiques justifie un contrôle régulier des transaminases. En théorie, la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que d'acide salicylique doit être absolument contre-indiquée.

2.2.3. Le traitement du diabète

« Les objectifs du traitement du diabète de la mucoviscidose sont :

- De contrôler l'hyperglycémie pour réduire les complications aiguës et chroniques,
- De maintenir un statut nutritionnel optimal,
- De privilégier la flexibilité afin de tenir compte du traitement déjà contraignant de la mucoviscidose. » [59]

Le traitement recommandé pour le diabète de la mucoviscidose est l'insulinothérapie [92]. En ce qui concerne les antidiabétiques oraux, leur intérêt dans la mucoviscidose reste aujourd'hui encore très discuté. Il existe peu d'études sur leur utilisation, ces dernières concernent un nombre restreint de patients et l'amélioration semble transitoire [93]. Le diabète de la mucoviscidose étant insulino-prive, l'insuline représente le traitement de choix. Le schéma thérapeutique est propre à chaque patient. Pour traiter ce diabète on peut faire appel aux analogues de l'insuline ou alors à la pompe à insuline portable (tableau 6). Le premier traitement mis en place repose généralement sur l'utilisation d'analogues rapides au moment des repas pour pallier aux glycémies postprandiales très augmentées au début du diabète de la mucoviscidose. De plus les analogues rapides d'insulines permettent de limiter les risques d'hypoglycémie. Chez certains patients, les glycémies à jeun augmentent progressivement. Dans ce cas on pourra proposer un analogue lent d'insuline ou alors un traitement par pompe à insuline portable à infusion sous cutanée. « Le traitement par pompe à insuline portable permet de contrôler l'hyperglycémie des collations par la réalisation de bolus itératifs d'insuline, de réduire la variabilité glycémique et les hypoglycémies particulièrement sévères chez ces patients du fait de l'insuffisance conjointe de sécrétion en glucagon. La supériorité du traitement par pompe à insuline portable versus le traitement par multi-injections d'insuline a été mise en évidence dans des études avant/après permettant, avec la pompe à insuline, une diminution de la variabilité glycémique et une diminution du catabolisme protéique » [94]. Chez les patients présentant un état très sévère avec un effondrement de sécrétion de l'insuline endogène il peut être envisagé de remplacer les cellules à insuline par une greffe d'îlots pancréatiques. Cette greffe est uniquement proposée pour les patients devant bénéficier d'une greffe pulmonaire et présentant un diabète sévère très insulino-prive. Chez les

patients atteints de la mucoviscidose, une insulino-résistance peut être provoquée par une infection respiratoire, une corticothérapie, des besoins élevés comme lors d'une nutrition entérale continue ou encore par la non-observance du traitement. Dans ce cas il sera nécessaire d'augmenter les doses d'insulines [58].

Tableau 6 : Insulines et analogues injectables commercialisés en France [62]

	DCI	Spécialités
Analogue d'action lente	Insuline glargine	ABASAGLAR®
	Insuline glargine	LANTUS®
	Insuline détémir	LEVEMIR®
	Insuline glargine	TOUJEO®
Analogue d'action rapide	Insuline glulisine	APIDRA®
	Insuline lispro	HUMALOG®
	Insuline asparte	NOVORAPID®
Analogue mélangé d'action intermédiaire	Insuline lispro + lispro protamine	HUMALOG MIX®
	Insuline asparte + aspartate protamine	NOVOMIX®
Insuline d'action rapide	Insuline rapide	ACTRAPID®
		INSUMAN INFUSAT®
		UMULINE RAPIDE®
Insuline mélangée d'action intermédiaire	Insuline rapide + isophane	MIXTARD®
		UMULINE PROFIL®
Insuline non mélangée d'action intermédiaire	Insuline isophane	INSULATARD®
		UMULINE NPH®

Les insulines se conservent au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant la première utilisation. Après la première utilisation le médicament est conservé à une température ne dépassant pas 30°C pendant 4 semaines maximum à l'abri de la lumière et de la chaleur directe [62].

2.2.4. Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO)

Le traitement est à débiter dès l'identification du reflux [56]. Il existe plusieurs classes thérapeutiques utilisées communément dans le traitement du RGO : les antiacides, les pansements gastriques, les anti-sécrétoires et les prokinétiques.

Les antiacides renferment essentiellement comme principe actifs des hydroxydes d'aluminium et de magnésium ou du phosphate d'aluminium (MAALOX®, PHOSPHALUGEL® par exemple). Ils sont administrés environ une heure après les repas. L'inconvénient est qu'ils altèrent l'absorption digestive des médicaments pris simultanément c'est pourquoi ils ne sont pas utilisés dans la mucoviscidose. Les pansements gastriques (GAVISCON®, POLYSILANE®...) ont le même problème et par conséquent non employés.

Les anti-sécrétoires inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique. Ils regroupent les anti-H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole). Les IPP constituent le traitement de choix dans la mucoviscidose. Les IPP sont à prendre avant le repas du matin ou du soir, ils ont une action prolongée permettant une seule prise quotidienne en général. Ils sont bien tolérés, les effets secondaires sont principalement digestifs à titre de flatulences, nausées et de douleurs abdominales. Le schéma thérapeutique est le suivant : une cure de 6 à 8 semaines puis à la demande afin de contrôler les symptômes [52].

Les prokinétiques (dompéridone et métoclopramide) entraînent l'augmentation de la vitesse de la vidange gastrique par stimulation de la motricité œsogastroduodénale. Il est possible de les utiliser dans la mucoviscidose. Ils doivent être administrés au moins quinze minutes avant les repas [95].

En cas d'échec de la thérapeutique et d'apparition de complications du RGO, une intervention chirurgicale est alors nécessaire. Cette opération porte le nom de fundoplicature et est réalisée dans un centre de référence pour la mucoviscidose [56]. L'intervention consiste en l'enroulement de la partie supérieure de l'estomac (fundus) autour du segment inférieur de l'œsophage [1].

2.2.5. Autres traitements à visée digestive

2.2.5.1. Traitement de l'iléus méconial

L'iléus méconial non compliqué est traité par des lavements hypertoniques, ce qui a pour but d'éviter l'intervention chirurgicale. Le lavement à la gastrografine (GASTROGRAFINE®)

est le plus utilisé, c'est une solution hypertonique, iodée et radio-opaque. Dans cette indication la gastrografine est utilisée par voie rectale. La pression osmotique élevée du produit permet de diluer le contenu intestinal et de lever l'obstacle. Pour éviter la reformation du bouchon méconial on administre du N-acétylcystéine pendant quelques jours après le lavement. Suite au lavement il est très important de surveiller l'équilibre hydro-électrolytique des nourrissons afin d'éviter toute déshydratation sévère. Le traitement de l'iléus méconial compliqué est quant à lui chirurgical [5].

2.2.5.2. Traitement du syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID)

Le SOID nécessite une prise en charge curative et préventive. Lorsque l'obstruction est franche, le lavement à la gastrografine a un but diagnostique et en même temps curatif. On peut associer au lavement un drainage gastrique pour soulager le malade. Comme précédemment les jours suivants le lavement il faut administrer du N-acétylcystéine afin d'éviter la reconstitution de l'obstruction. Dans ce but, la posologie des extraits pancréatiques devra être réadapté [5].

2.2.5.3. Traitement de la constipation

Le traitement de la constipation est le même que dans la population générale. Il est basé sur un enrichissement en fibres du régime alimentaire et une augmentation des apports hydriques d'une part [5]. D'autre part on peut utiliser les laxatifs osmotiques, ils augmentent l'hydratation des selles en provoquant un appel d'eau dans la lumière colique ce qui permet de faciliter l'élimination des selles. L'effet n'est pas immédiat, il débute 24 à 48h après la prise médicamenteuse. Voici quelques exemples de laxatifs osmotiques : lactitol (IMPORTAL®), lactulose (DUPHALAC®), macrogol (FORLAX®, TRANSIPEG®), ou encore le sorbitol. La posologie est à adaptée en fonction du patient. Les posologies usuelles sont de 5 à 20 mg pour le macrogol et de 15 à 45 mL pour le lactulose [62].

2.2.5.4. Les mucolytiques par voie orale

La N-acétylcystéine fait partie des mucolytiques. Elle rompt les ponts disulfures des glycoprotéines ce qui permet de fluidifier le mucus. C'est également un précurseur du glutathion qui est un antioxydant.

L'action de la N-acétylcystéine par voie orale sur le taux de glutathion et sur l'élastase produite par le neutrophile a été étudiée chez 18 patients atteints de la mucoviscidose. Le traitement par N-acétylcystéine a permis une diminution du taux de neutrophiles, du taux d'IL-8 et de l'activité de l'élastase. Malheureusement cette étude a été menée pendant seulement 4 semaines et sur un nombre restreint de patients par conséquent on ne peut pas en déduire un réel bénéfice dans le traitement de l'inflammation [38].

Les spécialités contenant de la N-acétylcystéine par voie orale : FLUIMUCIL®, EXOMUC® et MUCOMYST® sont remboursées pour les personnes atteintes de mucoviscidose uniquement dans le traitement des obstructions intestinales distales. La posologie est de 3 à 6 sachets, de 200mg, par jour [62].

2.3. La nutrition

Un bon maintien de l'état nutritionnel est primordial dans la mucoviscidose, car il est corrélé à la fonction respiratoire et à la survie des patients. A cause de la maladie, une dénutrition peut apparaître rapidement, c'est pourquoi il est nécessaire de la prévenir. En effet, il existe un déséquilibre de la balance énergétique avec d'une part une augmentation de la dépense d'énergie et des pertes digestives et d'autre part une diminution des ingesta. La prise en charge nutritionnelle passe par la supplémentation systématique en vitamines A, D et E ainsi que la supplémentation en oligo-éléments en cas de carence. Dès qu'il existe un fléchissement de l'état nutritionnel une consultation diététique s'impose pour essayer d'améliorer les ingesta. La première étape est de fractionner les repas et d'augmenter l'apport calorique. Si l'état nutritionnel ne s'améliore pas il faut passer à la prise de compléments nutritionnels oraux. En cas d'échec des techniques précédentes ou si la dénutrition est sévère, il reste la nutrition entérale. Dans la mucoviscidose, la nutrition parentérale est extrêmement peu employée principalement à cause du risque infectieux. De plus pour éviter la déshydratation, surtout en cas de fortes chaleurs, il est conseillé au patient de boire de l'eau régulièrement afin de bien s'hydrater. En plus de l'eau, le patient doit être supplémenté en sel. Chez le nourrisson, on conseille les solutions de réhydratation orale à proposer par petites quantités tout au long de la journée. Chez les enfants plus grands et les adultes, la consommation de sel (chlorure de sodium), passe principalement par la prise de gélules ou de sachets préparés à l'officine. Il faut savoir que chez le patient atteint de la mucoviscidose boire de l'eau sans supplémentation en sel peut aggraver la déshydratation [11,96,97].

2.3.1. Les oligo-éléments

La supplémentation en oligo-éléments type zinc, magnésium, fer ou sélénium est prescrite uniquement en cas de carence avérée. Pour pallier à une carence, on peut donner des solutions d'oligoéléments. Ces solutions sont le plus souvent prescrites en cas d'alimentation artificielle. Il existe plusieurs spécialités disponibles en ville NUTRYELT®, TRACUTIL® ou encore SUPPLIVEN®, ce sont toutes des solutions à diluer pour perfusion. Le NUTRYELT® remplace depuis novembre 2015 le DECAN® avec une teneur en oligoélément identique. Ces trois spécialités contiennent neuf oligo-éléments : fer, chrome, molybdène, zinc, cuivre, manganèse, fluor, iode et sélénium. La posologie est de 1 ampoule par jour, elle peut être augmentée à 2 ampoules par jour en cas besoins très élevés en oligo-

éléments. Il est possible de boire les ampoules. Parfois, ces solutions ne suffisent pas à combler la carence de certains oligo-éléments notamment du zinc, du magnésium ou du fer. Dans ce cas, il est possible de donner une supplémentation en zinc, en magnésium ou en fer en plus de la solution d'oligo-éléments, la posologie est adaptée en fonction de la carence [62].

2.3.2. Les compléments nutritionnels oraux

Lorsque les ingesta demeurent insuffisants malgré des tentatives d'enrichissement la prise de compléments nutritionnels oraux (CNO) représente un moyen simple d'augmenter les apports caloriques et protéiques. En 2014, en France 31,6% des patients ont bénéficié d'une supplémentation orale [4]. « Les CNO sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS) utilisés sur prescription médicale, le plus souvent liquides, qui permettent d'apporter sous un faible volume (125 à 300 mL), un apport calorique appréciable (150 à 720 kcal par CNO), en raison d'une densité énergétique élevée (1 à 2,4 kcal/mL) » [98]. Les CNO ne sont pas là pour supplanter les repas mais au contraire s'ajouter à l'alimentation du patient. Ils peuvent être pris en fin de repas ou en collation.

Actuellement sur le marché il existe une très large gamme de CNO avec des textures (crèmes, produits lactés liquides, jus de fruit, soupes, biscuits...), des parfums et des compositions (hypercaloriques, hyperprotidiques, enrichis en oméga 3...) variés. Cette large gamme a pour but de satisfaire au mieux les besoins et les goûts des patients afin de faciliter l'observance. Il est préférable que le patient en teste plusieurs pour éviter le phénomène de lassitude. Les CNO doivent être consommés frais car à température ambiante les arômes artificiels sont augmentés et la texture est moins agréable au palais ce qui peut entraîner une baisse de la quantité ingérée. La posologie peut aller de 1 à 3 par jour. La prise d'extraits pancréatiques de manière concomitante est indispensable pour tous les produits sauf les jus de fruit hypercaloriques qui permettent ponctuellement de constituer une collation sans prendre d'extraits pancréatiques [97,98].

2.3.3. La nutrition entérale

Lorsque les autres thérapeutiques ont échoué, on passe à la nutrition entérale. Dans la plupart des cas il s'agit de nutrition entérale nocturne à débit constant afin de conserver dans la journée les repas et la vie sociale qui y est associée. La nutrition entérale est réalisée soit par sonde nasogastrique soit par gastrostomie.

La sonde nasogastrique (SNG) est privilégiée pour les traitements de courte durée, mais certains patients préfèrent cette voie même au long cours. Elle peut aussi constituer une étape préparatoire à la gastrostomie. Chez certains patients la voie nasogastrique peut être mal tolérée en cas de quinte de toux ou de polypes nasaux. La sonde siliconée peut soit être

gardée en place avec un changement hebdomadaire soit être mise en place le soir et retiré le matin. « L'apprentissage de la technique se fait au cours d'une courte hospitalisation : formation à la pose de la SNG, vérification de position, préparation du produit, programmation de la pompe et gestion des problèmes éventuels » [97] . La pose de la SNG peut être pratiqué par une infirmière ou un médecin, le patient doit être à jeun afin d'éviter toute inhalation. Il est possible d'anesthésier la narine à l'aide d'un anesthésique local sur prescription médicale. Une fois la sonde posée il reste à vérifier sa bonne position à l'aide d'un contrôle radiologique. Tout au long de cette procédure un soutien psychologique est souvent indispensable.

A l'inverse des patients préfèrent d'emblée avoir recours à une gastrostomie. La réalisation d'une gastrostomie se fait généralement par voie endoscopique sous anesthésie générale. Une vérification radiographique est préconisée. Dans ce cas aussi le patient doit se présenter à jeun. La pose d'une gastrostomie reste un acte invasif et touche à l'image de soi. Cela peut être très difficile psychologiquement à accepter pour le patient par conséquent un suivi psychologique est nécessaire. Il est possible de remplacer la sonde de gastrostomie par un bouton à ballonnet plus discret. Les soins quotidiens sont indispensables pour éviter les complications locales de type suintement et inflammation.

La nutrition entérale à débit constant dure généralement entre 8 et 12 heures. L'apport calorifique est fonction du patient et de ses ingesta spontanés. Les apports énergétiques par la nutrition entérale varient entre 30 et 70% des calories nécessaires. Ces apports associés à l'alimentation orale du patient doivent atteindre 120 à 150% des apports nutritionnels journaliers recommandés pour la population générale. Il existe deux types de produits à administrer : les mélanges polymériques et les mélanges semi-élémentaires sans supériorité l'un par rapport à l'autre. Les effets secondaires sont essentiellement des nausées, une diarrhée et une sensation de lourdeur digestive.

Cette technique implique de surveiller le risque de reflux, la tolérance du produit utilisé, la tolérance glucidique ainsi que l'aspect local en cas de gastrostomie [96,97,99,100].

2.4. Le traitement de la déminéralisation osseuse

La prise en charge de la déminéralisation osseuse dans la mucoviscidose implique une prise en charge précoce. Elle est basée sur la supplémentation en vitamines et en calcium et un traitement par bisphosphonates.

2.4.1. Supplémentation en vitamine D et calcium

Comme nous venons de le voir, la supplémentation en vitamine D est systématique dans la mucoviscidose à cause de l'atteinte pancréatique. Des recommandations françaises concernant la prise en charge de la maladie osseuse dans la mucoviscidose ont été établies

(tableau 7). La puvathérapie pourrait constituer un traitement d'appoint mais cette méthode est très discutée à cause du risque cancérigène non négligeable. La supplémentation en calcium est toujours associée à celle de la vitamine D pour le traitement de la déminéralisation osseuse [101,102].

Tableau 7 : Recommandations françaises pour la prise en charge de la maladie osseuse dans la mucoviscidose [101]

Vitamine D	<p><u>Vitamine D2 (ergocalciférol) :</u> Nourrisson : 400 à 600 UI/j Enfant de plus de 1an : 800 à 1200 UI/j <u>Ou Vitamine D3 (cholécalfiérol) :</u> 50 000 UI une fois par mois 100 000 UI tous les trimestres</p>
Calcium	<p>Pour les moins de 3 ans : 500 mg /j Entre 3 et 8 ans : 800 mg/j Entre 8 et 10 ans : 800 à 1000 mg/j Entre 10 et 18 ans : 1200 à 1500 mg/j Pour les plus de 18 ans : 1200 mg/j</p>

2.4.2. La supplémentation en vitamine K

La vitamine K est un cofacteur nécessaire à la carboxylation de l'ostéocalcine. L'ostéocalcine est active que si elle est carboxylée. Un déficit en vitamine K entraîne un déficit en ostéocalcine carboxylée ce qui provoque une diminution de la formation osseuse et entraîne une déminéralisation osseuse. De ce fait, la supplémentation en vitamine K est justifiée sur le plan théorique. En préventif, la posologie de la vitamine K est de 0,5 mg/jour ou 10 mg/semaine. En cas de déminéralisation avérée la dose conseillée est de 2mg/jour [102].

2.4.3. Les bisphosphonates

Les bisphosphonates réduisent la résorption osseuse en diminuant l'activité et la durée de vie des ostéoclastes. Leur indication dans la mucoviscidose a longtemps été discutée. Les études évaluant l'efficacité des bisphosphonates dans la mucoviscidose sont essentiellement réalisées chez des patients adultes. Une récente étude réalisée chez des patients de 5 à 30 ans a montré l'efficacité du bisphosphonate testé, l'alendronate, sur la déminéralisation osseuse des patients atteints de la mucoviscidose [103]. De plus « une méta-analyse Cochrane [104] a conclu au bénéfice de l'utilisation des bisphosphonates oraux ou intraveineux en termes d'augmentation de la densité minérale osseuse, mais au prix d'effets indésirables gênants (douleurs osseuses, syndromes grippaux, troubles digestifs) et sans efficacité

démontrée sur l'incidence des fractures » [101]. L'impact de ces traitements sur le long terme chez les patients atteints de mucoviscidose n'est pas encore connu.

Dans la mucoviscidose les bisphosphonates utilisés sont l'alendronate et le risédronate par voie orale et le pamidronate et l'acide zolédronique par voie intraveineuse. Le pamidronate et l'acide zolédronique ont été étudiés pour une posologie d'une injection tous les trois mois. Par voie injectable, les principaux effets secondaires sont des douleurs osseuses, un syndrome grippal, des nausées... Par voie orale, la posologie est de 1 comprimé par semaine. La prise par voie orale est très spécifique, le comprimé doit être pris à jeun au lever avec un grand verre d'eau du robinet idéalement. Le patient doit attendre au moins 30 minutes avant d'absorber des aliments et ne doit pas s'allonger pendant ce laps de temps, il doit rester en position assise ou debout. Les effets indésirables les plus fréquents des bisphosphonates par voie orale sont des troubles digestifs (diarrhée, flatulences, ulcérations œsophagiennes...). L'effet indésirable le plus redouté avec les bisphosphonates est l'ostéonécrose de la mâchoire, mais heureusement il reste rare. L'ostéonécrose de la mâchoire est en générale associée à une extraction dentaire. C'est pourquoi un examen dentaire et la réalisation de soins dentaires appropriés si nécessaire doivent être réalisés avant la mise en place du traitement par bisphosphonates. Pendant le traitement il est vivement conseillé aux patients de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire [62,101,102].

2.5. La vaccination

La vaccination est très importante dans la mucoviscidose pour la prévention des infections, en particulier pour les infections respiratoires et hépatiques. Le bon suivi du calendrier vaccinal est nécessaire avec quelques spécificités propres à cette maladie. Il existe deux types de vaccins : les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés (tableau 8). Après une transplantation d'organes les vaccins vivants sont contre indiqués.

Tableau 8 : Liste des vaccins commercialisés en France utilisés chez les patients atteints de la mucoviscidose [62]

Type de vaccins	Maladie	Spécialités commercialisées en France
Vaccins vivants atténués	Grippe	FLUENZ®
	Rougeole, oreillons, rubéole	MM RVAXPRO®, PRIORIX®
	Rougeole	ROUVAX®

	Tuberculose	Vaccin BCG SSI®
	Varicelle	VARILIX®, VARIVAX®
Vaccins inactivés	Diphtérie, tétanos, poliomyélite (DTPolio)	REVAXIS®
	DTPolio, coqueluche	BOOSTRIXTETRA®, INFANRIXTETRA®, REPEVAX®, TETRAVAC®
	DTPolio, coqueluche, <i>H. influenzae</i>	PENTAVAC®, INFANRIXQUINTA®
	DTPolio, coqueluche, <i>H. influenzae</i> , hépatite B	INFANRIXHEXA®
	Grippe	AGRIPAL®, FLUARIX®, IMMUGRIP®, INFLUVAC®, OPTAFLU®, VAXIGRIP®
	Hépatite A	AVAXIM®, HAVRIX®
	Hépatite A et B	TWINRIX®
	Infection à <i>H. influenzae</i>	ACT-HIB®
	Méningites à méningocoque C	BEXSERO®, MENINGITEC®, MENJUGATE KIT®, MENVEO®, NEISVAC®, NIMENRIX®, Vaccin MENINGOCOCCIQUE A+C®
	Infection à papillomavirus	CERVARIX®, GARDASIL®
Infection à pneumocoque	PNEUMO 23®, PREVENAR 13®	

2.5.1. Les vaccins du calendrier vaccinal [105,106]

2.5.1.1. La diphtérie, le tétanos et la poliomyélite

Les recommandations pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont les mêmes que pour la population générale car les patients atteints de la mucoviscidose n'ont pas plus de risque que les autres de présenter ces maladies. Le schéma vaccinal est le suivant une injection à 2 mois, 4 mois, 11 mois, 6 ans et une entre 11 et 13 ans. Les rappels se font à 25, 45 et 65 ans puis par la suite tous les 10 ans.

2.5.1.2. La coqueluche

Ici aussi les recommandations pour les patients atteints de la mucoviscidose sont les mêmes que pour la population générale. La vaccination contre la coqueluche doit avoir lieu à 2 mois, 4 mois, 11 mois, 6 ans et entre 11 et 13 ans. Le rappel se fait à l'âge adulte à 25 ans.

2.5.1.3. *Haemophilus influenzae* de type B

Dans la mucoviscidose, les voies respiratoires des patients sont fréquemment colonisées par la bactérie *Haemophilus influenzae*. Dont la prévalence des souches non typables est en augmentation. Le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type B a démontré son efficacité dans la population générale dans la prévention des infections invasives. Mais pour le moment aucune étude n'a été menée pour évaluer son bénéfice dans la mucoviscidose. Par conséquent les recommandations sont identiques à la population générale. Pour être complète la vaccination nécessite trois injections à 2, 4 et 11 mois.

2.5.1.4. Le pneumocoque

Streptococcus pneumonia ou pneumocoque est une bactérie fréquemment retrouvée lors des prélèvements respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant les infections invasives dues à ce germe sont très rares chez ces patients. Actuellement en France il existe deux vaccins anti-pneumococciques (voir tableau). Le PREVENAR 13® est un vaccin polysidique conjugué immunisant contre 13 sérotypes de pneumocoque. Tandis que le PNEUMO 23® est un vaccin polysidique non conjugué immunisant contre 23 sérotypes. « Le vaccin non conjugué n'est pas immunogène avant l'âge de 2 ans, n'induit pas de réponse mémoire et a une efficacité limitée aux infections invasives à pneumocoque. Le vaccin conjugué offre l'avantage d'induire une réponse immune mémoire et est efficace sur le portage des souches et la survenue de pneumonies chez l'enfant » [105]. Concernant cette bactérie il existe des recommandations spécifiques concernant les patients atteints de la mucoviscidose. Trois doses de PREVENAR 13® doivent être injectés à 2, 3 et 4 mois. Le rappel doit avoir lieu entre 12 et 15 mois. Puis à l'âge de 2 ans, il faut une injection de PNEUMO 23® au moins deux mois après la dernière injection de PREVENAR 13®.

2.5.1.5. L'hépatite B

Le vaccin contre l'hépatite B est important chez les patients atteints de la mucoviscidose, puisqu'une atteinte hépatique est déjà présente chez une majorité des patients et par conséquent une exposition à ce virus entraînerait de graves complications. Les recommandations sont identiques à celles de la population générale. La vaccination contre l'hépatite B est composée de trois injections à 2, 4 et 11 mois.

2.5.1.6. Rougeole, oreillons et rubéole (ROR)

La vaccination ROR est très importante dans la mucoviscidose du fait que la rougeole peut se compliquer de pneumonie. Le schéma vaccinal est identique à celui de la population générale soit deux doses. La première à 12 mois, la seconde entre 16 et 18 mois. Ce vaccin est formellement contre-indiqué après une transplantation étant donné que c'est un vaccin vivant.

2.5.1.7. Le papillomavirus humain

Le vaccin contre le papillomavirus humain protège contre le risque de cancer du col de l'utérus. Ce risque augmente en cas d'immunosuppression comme après une transplantation. La vaccination se fait dès l'âge de 11 ans, elle consiste en trois injections rapprochées à 0, 1 et 6 mois pour le vaccin bivalent et à 0, 2 et 6 mois pour le vaccin quadrivalent. Chez les filles devant bénéficier d'une transplantation, la vaccination peut débuter dès 9 ans. Le rattrapage peut se faire jusqu'à 19 ans inclus.

2.5.1.8. Le méningocoque du groupe C

La vaccination contre le méningocoque du groupe C se fait comme pour la population générale, par une injection unique dès l'âge de 12 mois. Le rattrapage peut avoir lieu jusqu'à 24 ans.

2.5.1.9. La tuberculose

La tuberculose est une maladie due à une bactérie appelée bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*). Comme nous l'avons vu précédemment les mycobactéries non tuberculeuses font partie des pathogènes émergents dans la mucoviscidose. Le vaccin contre la tuberculose appelé vaccin BCG aurait une certaine efficacité sur ces mycobactéries non tuberculeuses. Par conséquent ce vaccin devrait être réalisé systématiquement chez les enfants atteints de mucoviscidose. La vaccination consiste en une dose unique qui peut se faire dès la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans chez les personnes exposées à un risque élevé de tuberculose. Par contre c'est un vaccin vivant donc il est formellement contre indiqué après transplantation.

2.5.1.10. La grippe

La grippe contribue à la détérioration de la fonction respiratoire chez les patients atteints de la mucoviscidose. C'est pourquoi une vaccination annuelle est recommandée pour les patients dès 6 mois ainsi que pour son entourage. Chez les enfants âgés de 2 à 17 ans c'est le vaccin par voie nasale (FLUENZ®) qui est recommandé d'une part pour sa facilité d'utilisation et d'autre part pour son efficacité.

2.5.2. Les vaccins recommandés [105]

2.5.2.1. La varicelle

La varicelle est une maladie due au virus VZV, pour varicelle-zona virus, appartenant à la classe des herpèsvirus. Chez les patients touchés par la mucoviscidose la vaccination contre la varicelle est nécessaire car cette dernière peut se compliquer de pneumopathie surtout chez le nourrisson. La vaccination peut se faire à partir de 1 an, en absence d'antécédent de varicelle, par injection de deux doses à au moins quatre semaines d'intervalle. C'est un vaccin vivant donc contre indiqué après transplantation. Chez les enfants non immunisés devant bénéficier d'une transplantation d'organes, la vaccination peut se faire dans les six mois précédents la transplantation par deux doses de vaccin à un mois d'intervalle. Dans ce cas la surveillance du taux d'anticorps sera nécessaire après la transplantation.

2.5.2.2. L'hépatite A

Comme pour l'hépatite B, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée dû fait de l'atteinte hépatique déjà présente chez ces patients. La vaccination peut se faire dès l'âge de 12 mois, elle consiste en une injection et un rappel 6 à 12 mois plus tard. D'ailleurs la mucoviscidose fait partie des deux seules indications thérapeutiques donnant lieu au remboursement par la sécurité sociale des vaccins contre l'hépatite A [62].

2.6. Les nouvelles thérapeutiques

2.6.1. La thérapie protéique

Ces dernières années la recherche s'est orientée sur des traitements spécifiques des mutations afin de corriger la protéine défectueuse. Comme nous l'avons vu précédemment il existe de nombreuses mutations entraînant diverses conséquences sur la protéine CFTR. C'est pourquoi l'approche thérapeutique sera différente selon la mutation [16].

2.6.1.1. Mutations de classe 1

Les mutations de classe 1 se traduisent par la présence d'un codon stop anormal sur l'ARNm aboutissant à une absence de protéine CFTR. Les recherches concernant cette classe portent sur un traitement « supprimeur » grâce à des agents pharmacologiques pouvant court-circuiter les codons stop. Les molécules utilisées doivent limiter la dégradation excessive de l'ARNm porteur du codon stop, stabiliser la conformation du ribosome et favoriser

son affinité pour les ARN de transfert portant les acides aminés essentiels à la synthèse peptidique. Deux molécules ont fait l'objet de plusieurs études, il s'agit de la gentamycine et de l'ataluren (PTC 124).

La gentamycine est un antibiotique appartenant à la classe des aminosides. Lors d'essais cliniques réalisées durant les années 2000, l'administration de gentamycine entraîne des modifications électrophysiologiques mais il n'y a pas de bénéfice clinique. D'après ces résultats et du fait de la toxicité de la gentamycine, la recherche s'est orientée sur le développement d'autres molécules [107].

L'ataluren ou PTC 124 permet de sauter le codon STOP engendré par la mutation chez les patients porteurs d'au moins une mutation de classe I. Grâce à cela, au niveau du ribosome l'ARNm est traduit en protéine CFTR complète, fonctionnelle en quantité suffisante pour être exprimée à la membrane des cellules. Cette molécule est déjà commercialisée en France pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne. L'ataluren a fait l'objet d'études précliniques et d'études cliniques de phase II chez des patients porteurs d'au moins une mutation W1282X ou G542X. Les résultats de ces études montrent une bonne tolérance du produit et la possibilité de rétablir une fonction normale de CFTR [108]. En effet Kerem et al. ont montré, surtout chez les porteurs de la mutation W1282X, une amélioration du transport transépithélial d'ions chlorure au niveau de l'épithélium nasal. D'autres études ont par la suite confirmé ce résultat positif comme par exemple une étude franco-belge sur un panel de 30 enfants [109]. Une étude de phase III internationale (NCT00803205) [110] versus placebo réalisée en double aveugle incluant 238 patients âgés de plus de 6 ans durant 48 semaines n'a pas montrée de bénéfice cliniquement significatif au niveau de la fonction respiratoire. Lors de l'étude la posologie de l'ataluren était la suivante : 10 mg/kg le matin – 10 mg/kg le midi – 20 mg/kg le soir. L'étude montre une tolérance globale plutôt bonne mais certains patients ont développé une insuffisance rénale aiguë parfois sévère. Cette étude de phase III a cependant montré un bénéfice sur la fonction respiratoire de 5,5% ainsi qu'une diminution de 43% de la fréquence des exacerbations chez le sous-groupe de patient ne recevant pas de tobramycine par voie inhalée. A la vue de ces derniers résultats, l'ataluren aurait sa place chez les patients qui ne reçoivent pas d'aminosides inhalés sur le long cours, ce qui représente un certain nombre d'enfants. D'autres études de phase III concernant le PTC 124 sont actuellement en cours [108].

2.6.1.2. Mutations de classe 3

Les mutations de classe III provoquent une réduction de la fonction de CFTR, il faut donc faire appel à un modulateur dit « potentialisateur » dans le but de restaurer l'activité du canal chlore. L'ivacaftor ou VX-770 a été identifié grâce à des techniques de criblage à haut débit

parmi des milliers d'autres molécules. L'ivacaftor est le premier modulateur commercialisé qui permet une approche pharmacologique ciblée en fonction de la mutation touchant CFTR. L'ivacaftor est un agent « potentialisateur », de ce fait il potentialise l'activité de la protéine CFTR et il est capable d'augmenter le temps d'ouverture du canal chlore donc de normaliser les mouvements ioniques.

Suite au succès des tests in vitro, l'ivacaftor a fait l'objet d'études de phase II puis rapidement de phase III chez des patients porteurs au moins d'une mutation G551D. La première étude de phase III, randomisée contre placebo, nommée STRIVE [111] a été réalisée sur 161 patients de 12 ans et plus pendant 48 semaines avec une posologie d'ivacaftor de 150 mg deux fois par jour. Cette étude a montré une amélioration du VEMS de 10,4% de la valeur théorique du groupe traité, une réduction de la fréquence des exacerbations bronchiques de 55%, un gain pondéral (environ 3 kg) et une amélioration de la qualité de vie. De plus il a été observé une baisse considérable du chlorure sudoral moyen de près de 50 mmol/L, qui passait sous le seuil diagnostique de la maladie (60 mmol/L). Une autre étude de phase III, ENVISION, chez des patients âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins une mutation G551D a montré des résultats similaires.

Suite à ces études, l'ivacaftor a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) en janvier 2012 puis de l'European Medicines Agency (EMA) en juillet 2012. L'ivacaftor a obtenu l'AMM française en juillet 2012, avec une amélioration du service médical rendu importante, pour les patients âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation G551D. Au début il était seulement disponible à l'hôpital, puis il fut disponible en ville à compter du 26 novembre 2014. En mai 2015 sa prise en charge a été étendue aux patients porteurs des mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

L'ivacaftor est commercialisé sous le nom de spécialité KALYDECO®, la posologie chez l'enfant de plus de 6 ans et plus est de 150 mg, soit un comprimé, toutes les douze heures. La prise du médicament doit se faire avec un repas riche en graisses. Les comprimés doivent être avalés entiers, ils



Figure 18 : KALYDECO® [62]

ne peuvent pas être cassés, croqués ou dissous. Dans le cas où le patient oublie de prendre son comprimé, s'il s'est écoulé moins de 6 heures par rapport à l'heure de la prise habituelle le patient doit prendre son comprimé le plus rapidement possible et il prendra la dose suivante à l'heure habituelle. S'il s'est écoulé plus de 6 heures, le patient ne doit pas prendre le comprimé oublié et prendra seulement la dose suivante à l'heure habituelle.

Lors des essais de phase III l'ivacaftor était assez bien toléré. Les principaux effets secondaires sont des douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, sensations vertigineuses, rhinite, congestion nasale, éruption cutanée... L'ivacaftor peut également entraîner une élévation des transaminases par conséquent une surveillance des enzymes hépatiques trimestrielle puis annuelle est nécessaire. L'ivacaftor est métabolisé par le cytochrome CYP3A par conséquent son association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (itraconazole, clarithromycine, voriconazole) impose une diminution de sa posologie à 150 mg d'ivacaftor deux fois par semaine. En cas d'association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (fluconazole, érythromycine) la dose de KALYDECO® sera diminuée à 150 mg par jour.

La délivrance du KALYDECO® nécessite une prescription initiale hospitalière semestrielle réalisée par un médecin expérimenté dans le traitement de la mucoviscidose, son renouvellement n'est pas restreint. Il fait partie des médicaments d'exception et doit donc être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception (annexe 3). Une boîte pour un mois de traitement coûte 18507,89€ [16,17,62,107,112].

Une forme pédiatrique de KALYDECO®, avec deux dosages 50 et 75mg, présentée sous forme de granulés en sachet pour les enfants de 2 à 6 ans est actuellement commercialisé aux États-Unis. En France une demande d'AMM a été faite mais les deux médicaments ne sont encore commercialisés. La posologie est la suivante : 50 mg deux fois par jour chez l'enfant pesant moins de 14 kg et 75 mg deux fois par jour chez l'enfant de plus de 14 kg. Les granulés doivent être mélangés à 5mL d'aliments mous (yaourt, compote...) ou de liquides. Comme précédemment le médicament doit être pris juste avant ou juste après un repas ou une collation riche en graisses [113].

D'autres molécules potentialisatrices sont en cours d'analyse. Notamment le QBW251 avec un essai de phase II terminé mais dont les résultats sont en cours d'analyse [114].

2.6.1.3. Mutations de classe 2

Rappelons que la mutation la plus fréquente F508del fait partie de cette classe. En France, 43% des patients en sont porteurs à l'état homozygote et 40% à l'état hétérozygote. L'enjeu est donc considérable. Afin de corriger les mutations de classe II il apparaît nécessaire d'utiliser des molécules dites « correctrices » permettant le trafic et l'expression de CFTR à la membrane des cellules. Comme précédemment les molécules utilisées sont issues du criblage à haut débit [107].

Le lumacaftor ou VX-809 a montré de bons résultats lors des études précliniques. Le lumacaftor est un agent correcteur, il agit directement sur la protéine « malade » pour améliorer sa maturation et son trafic cellulaire afin d'augmenter la quantité de protéine CFTR fonctionnelle à la surface des cellules. Lors d'études de phase II, il a permis de diminuer le

taux de chlorure sudoral mais n'a pas montré d'amélioration significative des paramètres cliniques. « Dans une certaine mesure ces résultats négatifs sur le plan clinique étaient prévisibles. La protéine CFTR mutée, « poussée » jusqu'au pôle apical par le VX-809 n'a pas une fonctionnalité équivalente à la protéine sauvage. Dans ces conditions, l'ajout d'un potentialisateur (VX-770 par exemple) semble nécessaire pour en accroître les bénéfices cliniques » [108]. Deux études internationales de phase III TRAFFIC et TRANSPORT [115] ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'association lumacaftor-ivacaftor chez des patients homozygotes pour la mutation F508del de 12 ans et plus. Ces deux études ont été réalisées versus placebo, et à elles deux ont recruté plus de 1000 patients. Chez le groupe traité par l'ivacaftor et le lumacaftor, on observe une augmentation du VEMS jusqu'à 6,7%, une réduction des exacerbations pulmonaires de 30 à 39% et un gain de poids. Cette association a donc montré un réel bénéfice par rapport au groupe placebo. De plus la tolérance était plutôt bonne dans les deux études [115].

L'association lumacaftor-ivacaftor est commercialisée sous le nom ORKAMBI®, elle a eu l'approbation de la FDA aux Etats-Unis en juillet 2015. En France elle bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation depuis décembre 2015. Elle est disponible uniquement à l'hôpital pour les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del [116,117].



Figure 19 : ORKAMBI® [62]

La dose recommandée est de 2 comprimés par prise toutes les douze heures. Chaque comprimé contient 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. En cas d'oubli d'une prise la marche à suivre est la même que pour le KALYDECO®. Comme précédemment la prise du médicament doit se faire avec des aliments contenant des graisses. Le patient peut prendre les comprimés soit avant soit après un repas ou une collation contenant des graisses. Les effets secondaires liés à l'association lumacaftor-ivacaftor les plus fréquents sont des nausées, une dyspnée, une diarrhée et des flatulences. On retrouve également les effets indésirables liés à l'utilisation de l'ivacaftor en monothérapie (céphalées, congestion nasales, douleurs abdominales...). L'augmentation des transaminases présente sous ivacaftor nécessite de réaliser un bilan hépatique avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement puis une fois par an.

Le lumacaftor fait partie des inducteurs du cytochrome CYP3A. Par conséquent l'ORKAMBI® peut diminuer l'effet thérapeutique des médicaments substrats du CYP3A. « L'association avec des substrats du CYP3A à forte affinité ou ayant une marge thérapeutique étroite n'est pas recommandée » [62]. L'ORKAMBI® peut aussi entraîner une forte réduction des concentrations plasmatiques des contraceptifs hormonaux, diminuant ainsi leur efficacité. Les

contraceptifs hormonaux sous formes orales, injectables, transdermiques ou implantables ne peuvent pas constituer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer traitée par ORKAMBI®. Concernant l'administration concomitante d'ORKAMBI® et d'inhibiteurs du CYP3A, « aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'instauration d'un traitement par des inhibiteurs du CYP3A chez les patients en cours de traitement par ORKAMBI®. Cependant, en cas d'instauration du traitement chez des patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie d'ORKAMBI® doit être réduite à 1 comprimé par jour pendant la première semaine de traitement afin que l'effet d'induction du lumacaftor atteigne son état d'équilibre. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée » [62].

D'autres molécules « correctrices » sont à l'étude dans le monde. Le VX-661 fait l'objet d'étude de phase III en association avec l'ivacaftor chez des patients homozygotes pour la mutation F508del. Un autre essai de phase III également évalue l'association VX-661-ivacaftor chez les patients porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation. Ces deux études sont réalisées chez des patients de 12 ans et plus [118].

2.6.1.4. Les mutations de classe 4 à 6

L'ivacaftor a également été étudié pour la mutation de classe 4 R117H. Lors d'un essai clinique ivacaftor versus placebo chez les patients porteurs d'une mutation R117H, l'ivacaftor entraînait une diminution du chlorure sudoral. Le VEMS était significativement augmenté mais uniquement chez les patients adultes. La FDA a accordé une AMM et le comité européen CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) a donné un avis favorable pour la prise d'ivacaftor chez les patients de plus de 18 ans porteurs de la mutation R117H [119].

Le QBW251 fait actuellement l'objet d'une étude de phase II pour évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi chez les patients porteurs d'une mutation de classe 3 à 6 [114].

2.6.2. La thérapie génique

La thérapie génique a été envisagée dès 1989 avec la découverte du gène responsable de la mucoviscidose. La thérapie génique a pour avantage de fonctionner indépendamment des mutations du gène à la différence de la thérapie protéique qui cible les mécanismes consécutifs à chaque mutation. En théorie le principe paraît simple : il faut insérer de l'ADN complémentaire (ADNc), produit par RT-PCR à partir d'ARNm de CFTR normal, dans le génome épithélial bronchique afin qu'il soit transcrit et traduit. Pour acheminer le gène normal vers les cellules cibles il est nécessaire d'utiliser des vecteurs. Actuellement il existe deux types de vecteurs : viraux ou synthétiques. Dès les années 1990 des essais ont été réalisés avec des vecteurs viraux (adénovirus, rétrovirus, virus adéno-associés...) mais ils ont tous échoué

Leur principal inconvénient est leur importante immunogénicité limitant leur utilisation répétée chez les patients [120].

Un consortium britannique (The UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium) s'est intéressé à la thérapie génique par des vecteurs synthétiques et leur étude publiée en juillet 2015 révèle pour la première fois des résultats positifs pour la thérapie génique dans la mucoviscidose. Cette étude est un essai thérapeutique de phase III randomisé versus placebo. Elle consistait à administrer de manière mensuelle l'ADNc CFTR grâce à un vecteur liposomal pendant un an. L'administration s'effectuait par voie inhalée. L'étude incluait 130 patients âgés de plus de 12 ans. « Un effet modeste mais statistiquement significatif du traitement sur une période d'un an a été mis en évidence ($p = 0,046$) avec une stabilisation du VEMS chez les patients traités ($n = 78$) alors que les patients sous placebo ($n = 62$) avaient une dégradation de VEMS de 3,7 % de la valeur théorique. Dans le bras traité, on a même observé chez les patients les plus sévères une augmentation du VEMS qui atteignait 6,4 %. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au traitement qui semble avoir été bien toléré. Ces résultats positifs sont encourageants et laissent augurer de futurs développements dans le domaine de la thérapie génique pour la mucoviscidose, mais sans que l'on puisse en attendre de nouveaux traitements à brève échéance » [119].

3. La prise en charge non médicamenteuse

3.1. La kinésithérapie respiratoire

3.1.1. Son rôle

La kinésithérapie respiratoire fait partie intégrante de la prise en charge pluridisciplinaire de la mucoviscidose. Elle doit être instaurée précocement, dès le diagnostic posé, et être adaptée au patient. Il n'existe pas de kinésithérapie de la mucoviscidose pas plus que pour une autre maladie. En effet la kinésithérapie est sémiologique, c'est-à-dire qu'elle se rapporte aux signes de la maladie. Son principal but est de favoriser le drainage bronchique afin de retarder le plus possible l'apparition des destructions bronchiques et leurs complications. La kinésithérapie respiratoire a trois rôles essentiels dans la mucoviscidose, elle permet :

- La mobilisation et l'évacuation des sécrétions bronchiques
- L'entretien de la synergie et de l'efficacité des muscles ventilatoires
- La prévention et le traitement des troubles de la statique thoraco-rachidienne.

Il a rôle essentiel d'accompagnateur vis-à-vis du patient et de sa famille dans le lourd processus de prise en charge de la maladie. Le kinésithérapeute évalue les signes cliniques annonciateurs d'une exacerbation tels que la fièvre, la fatigue, la diminution de l'appétit, une modification de la toux ou encore une modification de l'aspect et du volume des sécrétions. Il assure le lien avec le CRCM, en effet si lors de la séance de kinésithérapie il perçoit des signes d'aggravation il en réfère immédiatement au médecin du CRCM. Le kinésithérapeute peut également réaliser le prélèvement pour l'ECBC lors de la séance en cas de signes d'exacerbation. Il intervient dans l'enseignement des bonnes pratiques de l'aérosolthérapie. Concernant les aérosols doseurs et les dispositifs de poudre pour inhalation, il apprend à l'enfant la technique de respiration correspondant à chaque dispositif pour bien prendre la dose médicamenteuse. Pour la nébulisation, il conseille sur l'ordre de prise des différents médicaments (les fluidifiants avant la séance, les antibiotiques après), et insiste sur le nettoyage rigoureux des appareils.

Pour des raisons d'hygiène les séances de kinésithérapie sont bien évidemment individuelles. L'hygiène est primordiale dans la pratique quotidienne. Le kinésithérapeute doit se laver les mains et les avant-bras au savon liquide puis avec une solution hydroalcoolique avant et après la séance. Lorsque la séance a lieu à l'hôpital, le port d'un masque et d'une surblouse est nécessaire. Pour les séances avec un patient porteur de germes multirésistants il est indispensable de porter des gants [36,121–123].

3.1.2. Les différentes techniques de drainage bronchique

Il existe plusieurs techniques de kinésithérapie respiratoire mais aucune technique qu'elle soit manuelle ou instrumentale n'a montré de supériorité par rapport à une autre. Selon les pays, les techniques utilisées sont différentes. En réalité, la meilleure des techniques est celle que le patient acceptera et pratiquera au lieu de lui imposer une technique qui ne lui conviendra pas et qu'il ne fera pas [124].

3.1.2.1. Manuelles

Les méthodes actuelles sont essentiellement fondées sur le désencombrement par modulation du flux respiratoire. Les techniques recommandées par le consensus de 1994 sont l'augmentation du flux expiratoire (AFE), le drainage autogène (DA), l'expiration lente prolongée (ELPr) et l'expiration lente totale à glotte ouverte en latérocubitus (ELTGOL).

En France la technique la plus utilisée par les kinésithérapeutes est l'AFE. Cette technique consiste à trouver le débit optimal afin de mobiliser les sécrétions en variant et modulant l'expiration. Le kinésithérapeute exerce des pressions manuelles au niveau du thorax et de l'abdomen du patient. Ces pressions vont générer un flux d'air qui va permettre de décoller et d'éjecter les sécrétions. Certains parlent de deux types d'AFE. L'AFE rapide est basée sur une contraction rapide et forcée des muscles expirateurs et elle a pour but d'arriver à une vitesse proche de celle de la toux. L'AFE lente est, quant à elle, basée sur la contraction lente et progressive des muscles expirateurs. Cette technique doit produire un bruit caractéristique dû au transfert d'énergie gaz-sécrétion. D'autres parlent « d'une AFE définie par une expiration active ou passive à plus ou moins haut volume pulmonaire dont la vitesse, la force et la longueur peuvent varier pour trouver le débit optimal nécessaire au désencombrement bronchique » [121]. Lors de la séance de kinésithérapie, afin de mobiliser puis d'expectorer les sécrétions il faut réaliser plusieurs essais successifs d'efforts expiratoires à des débits variés et adaptés. Le décollement des sécrétions et la remonté dans l'arbre aérien sont perçus par le kinésithérapeute soit de façon audible (modification du bruit expiratoire) soit de façon manuelle en posant sa main au niveau du thorax de son patient [121,122].

Le drainage autogène est une technique qui se décompose en quatre phases. La première phase consiste en la réalisation d'une inspiration avec une pause afin d'homogénéiser la ventilation. La deuxième phase est une expiration lente à bas volume pulmonaire pour permettre le décollement des sécrétions au niveau des petites bronches. La troisième phase est une expiration à volume courant pour collecter le mucus. Enfin la dernière phase consiste en une expiration à haut volume pulmonaire afin de permettre l'évacuation des sécrétions. Cette méthode peut être réalisée par le patient lui-même après une période

d'apprentissage, ce qui le rend plus autonome. Pour réaliser le drainage autogène le patient doit être en position assise [36,122].

L'ELPr et l'ELTGOL sont des techniques plus utilisées en Belgique. L'ELPr « est une technique passive d'aide expiratoire appliquée au nourrisson, obtenue au moyen d'une pression manuelle externe lente commencée à la fin d'une expiration spontanée et poursuivie jusqu'au volume résiduel » [125]. Dans cette technique, le kinésithérapeute n'exerce aucune pression durant la première partie de l'expiration du nourrisson, la pression intervient seulement à la fin du temps expiratoire spontané du patient et s'oppose aux tentatives d'inspiration du patient. Contrairement à la précédente, l'ELTGOL est une méthode active, pouvant être réalisée avec ou sans l'aide du kinésithérapeute, dans laquelle le patient exécute des expirations lentes. Cette technique n'est pas indiquée chez le nourrisson et le jeune enfant [121,125].

3.1.2.2. Instrumentales

Il est possible d'utiliser des techniques instrumentales en complément de l'augmentation du flux expiratoire. Ces techniques consistent en l'application de vibrations ou sur l'utilisation d'une pression expiratoire positive (PEP) soit continue (PEP masque) soit oscillante (Flutter).

3.1.2.2.1. Les vibrations

Cette méthode consiste en l'utilisation de fins mouvements oscillatoires associés ou non à des compressions thoraciques. Le but des vibrations est d'augmenter le débit expiratoire de pointe, de réduire la viscosité des sécrétions et d'induire la toux par stimulation mécanique des voies aériennes. Cette technique de vibrations est appelée compressions thoraciques à haute fréquence (ou high frequency chest wall oscillation). Les oscillations thoraciques sont produites par une veste (The Vest®), portée par le patient, reliée à un compresseur générant des inflations et des déflations successives dont l'intensité et la fréquence sont réglables. La déflation déclenche l'inspiration tandis que l'inflation du poumon inhibe l'inspiration et déclenche l'expiration. Lors d'une séance, on utilise toujours plusieurs fréquences. Ces



Figure 20 : The Vest [121]

compressions thoraciques permettent de reproduire des expirations fractionnées ou le mécanisme de la toux à bas volume. Les oscillations doivent permettre l'amélioration de la distribution de la ventilation et du transport mucociliaire par une modification des propriétés rhéologiques du mucus, une augmentation de la fréquence de battement des cils ainsi qu'une augmentation de l'interaction air-mucus. La tolérance des

patients vis-à-vis de cette méthode est plutôt satisfaisante [121,126].

3.1.2.2. La pression expiratoire positive (PEP) continue

La PEP réduit la compression dynamique des voies aériennes supérieures et l'hyperinflation et augmente le débit aérien en fin d'expiration favorisant ainsi l'évacuation des sécrétions. L'appareil type utilisant la PEP continue est le PEP masque. Cet appareil a été élaboré vers la fin des années 1970 au Danemark. Il est constitué d'un masque facial (ou d'un embout buccal suivant les modèles) muni d'une valve sur laquelle est insérée une résistance expiratoire. Quand le patient expire, une pression positive est produite. Cette dernière dépend du débit expiratoire du patient et de la résistance imposée. Le but est d'obtenir un niveau de pression de l'ordre de 10 à 20cm d'eau lors d'une expiration non forcée. Une cession avec le PEP masque consiste en périodes de respirations suivies d'expirations forcées pour éliminer les sécrétions. L'association de la PEP aux manœuvres de kinésithérapie semble améliorer la clairance du mucus pulmonaire [121,122,126].

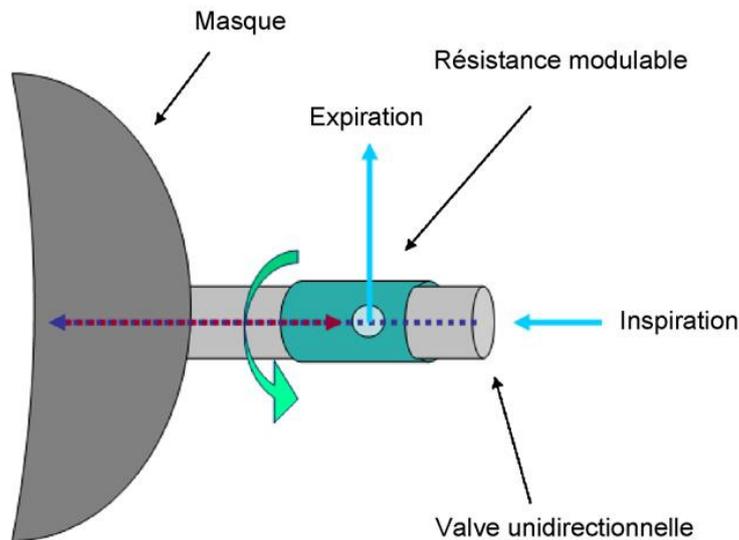


Figure 21 : Description schématique du PEP masque [126]

3.1.2.2.3. La PEP oscillante

Les oscillations sont intéressantes car elles entraînent une modification des propriétés rhéologiques du mucus. La fréquence de ces oscillations est proche de celle des battements ciliaires. L'appareil type utilisant la PEP oscillante est le Flutter. C'est un petit appareil, avec une forme de pipe, contenant une bille en acier enfermée dans un réceptacle. Cette bille se met à vibrer lorsqu'elle est mise en mouvement par l'expiration du patient. Elle génère une pression positive oscillante transmise de la bouche à l'arbre bronchique au moment de l'expiration. La résistance lors de l'expiration dépend de l'inclinaison de l'appareil. L'utilisation du Flutter requiert un apprentissage avec le kinésithérapeute. Comme pour le PEP masque le

traitement par Flutter doit être suivi d'expiration forcée ou de toux pour évacuer les sécrétions [121,122,126].

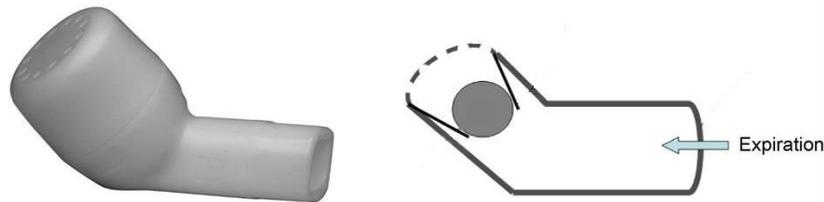


Figure 22 : Flutter [126]

Il existe une autre technique de PEP oscillante c'est la ventilation à percussions intrapulmonaires (IPV). « Il s'agit d'un relaxateur de pression oscillant délivrant simultanément une nébulisation de petits volumes d'air à haute fréquence. Le principe commun aux autres systèmes oscillants est d'entrer en résonance avec le système pulmonaire, de modifier la viscosité des sécrétions et d'en favoriser le décollement » [121].

3.1.3. Adaptation selon l'âge

3.1.3.1. Le nourrisson

Le nourrisson n'est pas capable d'expectorer seul. Lorsqu'il tousse quand il est encombré il dégage peu ou difficilement ses voies aériennes. De plus, le nourrisson est incapable de coopérer. La kinésithérapie doit se réaliser à distance des repas. Le nourrisson est placé sur le dos ou en position demi-assise en cas de régurgitations ou de forte dyspnée. Le kinésithérapeute est positionné debout à côté du nourrisson, il place une de ses mains sur le thorax et l'autre sur l'abdomen du patient. Au début, le kinésithérapeute suit les mouvements et le rythme ventilatoires du bébé. Puis avec les bras fléchis, pour ne pas peser sur l'enfant, il va petit à petit augmenter l'amplitude et la durée de chaque expiration en suivant bien le contour des côtes et les mouvements du thorax. Le kinésithérapeute va, à l'aide de pressions manuelles plus prononcées, imposer au nourrisson un rythme respiratoire différent de celui de son état de base lors de chaque série d'exercices. Il mobilise la cage thoracique, tout en maintenant l'abdomen afin de provoquer des expirations plus profondes et plus amples ainsi qu'un courant aérien expiratoire plus important. A partir de la cage thoracique, le but est d'induire à l'intérieur des bronches un flux d'air suffisant pour mobiliser les sécrétions bronchiques. Ces manœuvres correspondent à des gestes très précis. Les séries d'AFE entraînent la mobilisation et la progression des sécrétions vers les grosses bronches et la trachée, à ce moment-là le kinésithérapeute ressent sous ses doigts la progression des mucosités. Au cours de la séance il est indispensable de laisser des temps calmes entre les séries d'exercices afin de permettre au nourrisson de se reposer et de retrouver un rythme ventilatoire proche de son rythme initial. Il peut arriver que le nourrisson s'oppose à la kinésithérapie en bloquant sa respiration par exemple, cela peut être un simple réflexe de

défense ou s'il ne supporte pas la fréquence ou s'il présente des signes de fatigue. Toutes réactions de l'enfant imposent l'arrêt momentané ou prolongé des manœuvres thoraciques. Une fois l'enfant reposé, le kinésithérapeute peut reprendre les pressions en deçà des précédentes. Tout le temps que dure la séance il faut surveiller le comportement et les réactions du nourrisson.

Aux yeux des parents ces manœuvres manuelles peuvent paraître totalement inadaptées à leurs bébés voire choquantes. Certains parents peuvent vivre cela comme une agression à l'encontre de leur enfant. Pour rassurer les parents il est primordial de leur expliquer le but de ces gestes, que ces manœuvres utilisent uniquement les mouvements ventilatoires naturels pour provoquer des expirations ciblées sur le désencombrement tout en restant bien évidemment en dessous des limites physiologiques. La visualisation des mucosités rejetées peut permettre aux parents de mieux comprendre l'importance de la kinésithérapie respiratoire pour la santé de leur enfant.

Lorsque le nourrisson est en poussée aiguë, il est nécessaire de réaliser plusieurs séances par jour pour éliminer le plus de sécrétions possibles. Le recueil des sécrétions profondes lors de la séance de kinésithérapie permet leur étude cyto bactériologique. « Il convient de prélever les mucosités parvenant dans le pharynx de l'enfant après une toux grasse, soit avec un abaisse-langue stérile, soit avec un mucus-extractor relié au vide comprenant un pot stérile inclus au circuit. L'idéal est de recueillir non pas les premières mucosités obtenues, mais celles de milieu ou de fin de séance, pour avoir le reflet exact de la flore siégeant localement au niveau des bronches profondes lors d'un épisode aigu » [123].

Le lavage du nez du nourrisson est une étape préalable essentielle avant la séance de kinésithérapie respiratoire. Pour ce faire le nourrisson garde la tête droite puis on met quelques gouttes de sérum physiologique dans chacune de ses narines. En lui fermant la bouche on va l'obliger à inspirer par le nez pour que le flux d'air au niveau des fosses nasales entraîne les mucosités vers le pharynx par un drainage rétrograde [123].

3.1.3.2. Le petit enfant

Avec le petit enfant (de deux à cinq ans environ), la kinésithérapie doit changer et s'adapter. A cet âge-là tout est fondé sur l'utilisation du souffle à travers le jeu. C'est le moment où le patient commence à coopérer. Le jeu, le mime ou le rire permettent une activité orientée vers le souffle et son utilisation mais cela crée aussi une certaine complicité avec le kinésithérapeute. L'enfant s'installe en position assise avec le dos bien droit. Le kinésithérapeute peut se mettre soit à côté de lui soit face à lui, presque à sa hauteur, ce qui change totalement l'abord du patient. Il lui montre comment réaliser une expiration active puis demande à l'enfant de le faire à son tour. A ce moment le kinésithérapeute encourage l'enfant

de la voix, peut l'aider du geste en posant ses mains sur son thorax pour mobiliser ses arcs costaux vers l'expiration et surtout le félicite. Avec les enfants en bas âge il est souvent difficile de fixer l'attention de l'enfant, pour y remédier on peut utiliser des attraits ludiques. Le kinésithérapeute peut par exemple reprendre les exercices sur le jouet préféré de l'enfant afin de lui montrer comment faire. « Démonstrations, répétitions, tout va dans le sens de l'apprentissage de l'expiration active et la reprise des gestes du kinésithérapeute par l'enfant sur lui-même et sur son jouet favori, pendant et bien souvent après la séance quand il joue tout seul ; c'est le début de l'intégration de la kinésithérapie respiratoire dans la vie de l'enfant » [123]. A cet âge, c'est le moment de maîtriser la toux afin de la rendre utile et productive. C'est également le moment de l'apprentissage de l'expectoration. Pour cela le kinésithérapeute apprend à l'enfant à se racler la gorge en faisant le son « rrrr ». L'enfant apprend par la suite à utiliser cette technique au bon moment, c'est-à-dire lorsqu'après une toux grasse et productive les mucosités arrivent dans le pharynx. Ainsi au lieu de les déglutir, l'enfant va les propulser sur sa langue pour ensuite les extérioriser. Il est normal que les premiers essais s'avèrent infructueux, il faut donc encourager le patient à recommencer. Pour le jeune enfant, le fait de savoir expectorer facilite le recueil des sécrétions et permet une meilleure surveillance de son réel état sécrétoire (couleur, viscosité...). De plus, cet âge constitue la meilleure période pour apprendre le mouchage actif au patient. Il suffit de lui enseigner comment souffler par le nez, par exemple en commençant par le faire souffler par le nez sur sa main.

Lors des poussées aiguës la coopération du patient est plus difficile à obtenir et cela rend le désencombrement plus dur à réaliser. Dans ce cas, la position demi-assise peut s'avérer plus confortable pour l'enfant. Le kinésithérapeute demande d'abord à l'enfant de souffler un peu plus que son volume courant puis au fur et à mesure il l'aide manuellement (en empaumant son thorax) afin d'allonger et de renforcer ses expirations pour les rendre plus efficaces. Lors des phases d'exacerbations les temps de repos sont importants et il est préférable d'augmenter le nombre de séances journalières plutôt que de faire des séances plus longues.

3.1.3.3. Le grand enfant

Comme précédemment le sujet est en position assise avec le dos bien droit. Les grands enfants ont la capacité d'exécuter des AFE générant d'importantes accélérations du flux d'air expiré avec une grande efficacité sur les sécrétions proximales. A ce stade, les enfants hypersécrétants commencent souvent la séance en toussant beaucoup trop. Il est nécessaire de leur apprendre à juguler la toux et les quintes. Pour enrayer la toux le patient doit fermer la bouche, rentrer le menton, inspirer par le nez, déglutir sa salive ou encore serrer les mâchoires. Il est très important de savoir maîtriser la toux afin de l'utiliser à bon escient car les quintes répétées fatiguent beaucoup le patient et en plus il adopte une mauvaise position en

se courbant. A cet âge, le grand enfant parvient à maîtriser l'expiration contrôlée ce qui rend le désencombrement plus efficace. Le kinésithérapeute se place à côté de l'enfant, ses mains sont positionnées sur le thorax et maintiennent des pressions tout au long de l'expiration lente afin d'aider au prolongement du mouvement. Entre deux expirations, le patient doit inspirer par le nez pour ne pas provoquer la toux. Les séances quotidiennes permettent un suivi et une surveillance de l'état ventilatoire et sécrétoire du patient. Le suivi de l'état sécrétoire de l'enfant est assuré par le recueil des sécrétions dans des pots transparents à chaque séance. Tout changement doit être noté et si nécessaire transmis au médecin traitant. Les techniques d'AFE apprises par le kinésithérapeute, une fois maîtrisées, peuvent être réalisées de manière autonome par l'enfant. L'emploi d'instruments, comme le PEP masque ou le Flutter, peuvent aider certains enfants dans leur autonomie partielle.

En cas d'exacerbations, le nombre de séances doit être augmenté jusqu'à quatre fois par jour afin de lutter contre la bronchorrhée (hypersécrétion pathologique du mucus bronchique [1]) qui sera d'autant plus visqueuse et épaisse que l'infection sera importante. L'hydratation de l'enfant est très importante afin d'essayer de fluidifier les sécrétions. Si l'enfant présente une forte dyspnée, il est préférable de l'installer en position demi-assise. En cas de forte exacerbation, l'oxygénothérapie peut s'avérer nécessaire [123].

3.1.3.4. Le pré-adolescent et l'adolescent

A cet âge commence à se poser le problème de l'observance. La kinésithérapie respiratoire est souvent jugée usante, lassante voire inutile, elle est perçue comme une contrainte quotidienne ou pluriquotidienne. Les adolescents, généralement autonomes, commencent à espacer les séances et ont tendance à se contenter d'un désencombrement superficiel. En pleine adolescence, les patients avec un état stable veulent vivre comme les autres. Pour eux la kinésithérapie les renvoie à leur maladie. Pour éviter que les patients « décrochent » de la kinésithérapie, la solution peut être l'utilisation de l'auto-drainage ou drainage autogène [123].

3.1.4. Déroulement d'une séance

3.1.4.1. La préparation au drainage bronchique

La fluidification des sécrétions avant la séance de kinésithérapie est très importante. Cela passe tout d'abord par une bonne hydratation du patient. Puis par la réalisation d'une séance d'aérosol avec un fluidifiant (rhDnase ou sérum salé hypertonique par exemple) avant la séance de kinésithérapie. Il est préférable de réaliser la kinésithérapie à distance des repas pour éviter les régurgitations. Le lavage de nez, que ce soit chez le nourrisson ou chez l'adulte, constitue une étape préalable indispensable pour effectuer une bonne séance. L'hygiène des fosses nasales est très importante, car il est nécessaire qu'elles soient vides afin que le nez

assure pleinement son rôle de filtre, de réchauffeur et d'humidificateur de l'air qui entre dans les poumons. Le drainage rhinopharyngé rétrograde permet d'éliminer efficacement les sécrétions présentes dans la partie profonde des fosses nasales. Ce drainage est effectué en deux étapes. Dans un premier temps, on demande au sujet de souffler et d'inspirer rapidement avec le nez, tout en maintenant la bouche fermée, les sécrétions vont alors reculer vers l'arrière-fond du nez. Dans un deuxième temps, le patient amène sa langue au niveau du voile du palais lors d'une inspiration profonde. Cela va permettre de faire tomber les sécrétions du nez à l'intérieur de la gorge du patient d'où elles seront crachées. Chez le nourrisson et le jeune enfant cette technique est passive, comme nous l'avons vu précédemment, c'est le kinésithérapeute qui ferme la bouche du patient à l'inspiration. Chez l'enfant et l'adulte cette technique est active, le patient renifle en gardant la bouche fermée [122].

3.1.4.2. Le drainage bronchique

Cette partie a été abordée précédemment (3.1.2. Les différentes techniques de drainage bronchique).

3.1.4.3. La toux

Elle constitue une réponse normale et physiologique à l'encombrement des bronches. Dès que les bronches sont irritées, la toux intervient mais elle est seulement capable de désencombrer les grosses bronches. L'apprentissage du contrôle de la toux est important. « Plus l'enfant va grandir, plus on va pouvoir lui demander de réaliser des techniques perfectionnées demandant un grand contrôle respiratoire. La toux va ainsi être progressivement éduquée, c'est-à-dire contrôlée. Puisqu'elle nettoie les premières divisions bronchiques, on peut l'accepter en début de séance. Mais dès qu'elle devient improductive, on préfère faire remonter les crachats du poumon profond par des manœuvres d'expiration plus lentes. Le kinésithérapeute va donc apprendre au patient à repérer et à sentir où se trouvent les crachats, et lui apprendre à maîtriser une quinte de toux pendant le drainage. Ce travail privilégie une toux contrôlée qui, à la fin, permettra d'expectorer les sécrétions remontées des petites bronches » [122].

3.1.4.4. L'expectoration

C'est l'aboutissement de la séance. Chez le nourrisson et le petit enfant les sécrétions peuvent être expectorées de deux manières. Le plus généralement c'est le kinésithérapeute qui induit l'expectoration en appuyant manuellement sous la base de la langue et en la ramenant de l'arrière à l'avant afin de faire cracher le patient. L'autre technique est beaucoup moins utilisée, elle consiste en l'aspiration des sécrétions par une sonde introduite par le nez. Concernant l'enfant et l'adulte, l'expectoration est volontaire, il suffit de cracher. La

surveillance des crachats (couleur, viscosité) est très importante pour le suivi de la maladie [122].

3.2. La greffe pulmonaire

La greffe pulmonaire reste un procédé relativement récent. La première transplantation a eu lieu au début des années 1980 par l'équipe de Toronto. En France, la première a été réalisée en 1987. Il existe trois types de procédures chirurgicales : la transplantation cardiopulmonaire, la transplantation mono-pulmonaire et la transplantation bi-pulmonaire. Concernant la mucoviscidose, l'intervention de choix est la transplantation bi-pulmonaire. La mucoviscidose représente la première indication de la greffe pulmonaire en France et elle est au troisième rang sur le plan international. De plus, la mucoviscidose est la pathologie présentant le meilleur bénéfice de survie post-greffe, la médiane est de 7,8 ans. La transplantation pulmonaire est indiquée chez les patients arrivés à un stade très évolué de leur insuffisance respiratoire pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques. Elle a pour but d'augmenter la durée de vie ainsi que la qualité de vie des patients. La démarche de greffe pulmonaire est longue et comporte de nombreuses étapes avant le jour de la transplantation. Si cela s'avère nécessaire pour l'état du patient la greffe pulmonaire peut être couplée à une greffe hépatique ou à une greffe des îlots de Langerhans (diabète). [127–129].

Les étapes avant une transplantation pulmonaire.

- 1 L'indication de transplantation pulmonaire est évoquée
- 2 Le patient est référé au centre de transplantation
- 3 Un bilan prégreffe est programmé ou différé
- 4 Le bilan prégreffe est réalisé (plusieurs étapes)
 - a. Vérification des critères d'indication
 - b. Recherche de contre-indications ou de facteurs de risques
 - c. Proposition de mesures correctives ou de traitements additifs
- 5 Discussion du dossier en réunion pluridisciplinaire, décision collégiale d'inscription sur liste (activée ou différée)
- 6 Si l'inscription sur liste est différée, le patient est régulièrement suivi par le centre
- 7 L'inscription sur liste est finalisée
- 8 Le patient est suivi régulièrement jusqu'à la greffe

Figure 23 : Les différentes étapes avant une transplantation pulmonaire [129]

3.2.1. Sélection des patients

3.2.1.1. Critères d'inscription sur liste d'attente

En 1998, les sociétés savantes internationales ont émis des recommandations afin de sélectionner les patients pouvant prétendre à une transplantation pulmonaire. En 2006, ces recommandations ont été révisées et tiennent maintenant compte des différentes pathologies

concernées. Pour la mucoviscidose les critères de démarche pré-greffe pulmonaire sont les suivants :

- VEMS < 30% de la valeur théorique
- VEMS > 30% et déclin rapide du VEMS, surtout chez une jeune femme
- Pneumothorax récidivants
- Hémoptysies non contrôlées par l'embolisation
- Exacerbation nécessitant un séjour en réanimation

Le consensus de 2006 a également défini des critères de transplantation qui sont les suivants : une insuffisance respiratoire oxygène-dépendante, une hypercapnie, et une hypertension artérielle pulmonaire [128,130].

En plus de ces critères, il a été créé en France en juillet 2007 une priorité nationale appelée Super-Urgence Poumons pour les patients les plus graves dont le pronostic vital est en jeu afin de leur permettre un accès prioritaire aux greffons. Cette priorité présente une durée limitée d'une semaine et peut être renouvelée une fois. Pour prétendre à cette Super-Urgence Poumons le patient doit être déjà inscrit sur liste d'attente pour la transplantation pulmonaire et répondre aux critères de gravité suivants :

- « Patient sous ventilation invasive, ou ;
- Patient en menace de ventilation invasive à savoir Ventilation Non Invasive (VNI) plus de 18 heures par jour depuis au moins 3 jours et PaCO₂ >80mmHg sous VNI, ou ;
- Patient mis sous assistance type ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) » [131]

3.2.1.2. Les contre-indications

La greffe pulmonaire est un traitement lourd associée à une morbidité péri- et postopératoire précoce. Par conséquent, il est essentiel de rechercher, au cours du bilan pré-greffe, les facteurs de morbidité qui pourraient aggraver le pronostic vital post-greffe. Il existe une liste, établie par des sociétés savantes internationales, des contre-indications absolues et relatives concernant la transplantation pulmonaire. Cette liste concerne toutes les pathologies et permet de définir qui ne peut pas être greffé. Il existe également des contre-indications chirurgicales à la greffe, mais elles restent relatives. Ces dernières concernent les antécédents de chirurgie thoracique ou de symphyse pleurale à l'origine d'adhérences pleurales, qui peuvent être source d'hémorragie péri-opératoire, de lésions du nerf phrénique ou du nerf

vague, responsables de paralysie diaphragmatique et de gastroparésie. Les contre-indications absolues (tableau 9) ne sont pas spécifiques à la mucoviscidose [128,131].

Parmi les contre-indications relatives certaines concernent la mucoviscidose. Le risque infectieux reste difficile à évaluer. La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* ne constitue pas une contre-indication à la transplantation étant donné qu'elle n'a pas d'impact sur la survie des patients. Il en va de même pour la colonisation par *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ou encore *Aspergillus sp.* En revanche la colonisation par les bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* reste beaucoup plus discutée. Certains centres considèrent la colonisation active à *B. cepacia* comme étant une contre-indication [127]. Certaines études ont montré un risque augmenté de mortalité post-greffe chez les patients porteurs de ces bactéries. Depuis la découverte des différentes souches, il s'avère que les patients colonisés par des souches autres que *B. cenocepacia* présente sensiblement le même risque postopératoire que pour *P. aeruginosa*. Il est nécessaire d'analyser les dossiers des patients au cas par cas, car chez des patients porteurs de *B. cenocepacia* des survies plus longues ont été rapportées. La colonisation active à *Mycobacterium abscessus*, une mycobactérie particulièrement virulente à croissance rapide, constitue une contre-indication à la greffe. Les autres mycobactéries ne sont pas considérées comme étant une contre-indication [131].

Tableau 9 : Contre-indications relatives et absolues à la greffe pulmonaire [128]

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Néoplasies évolutives ou récentes (moins de 2 ans)	Agés > 65 ans
Infection VIH ou hépatite chronique B ou C avec répllication non traitable	Déformation sévère du thorax
Défaillance d'organe autre que le poumon	Ostéoporose symptomatique
Infection systémique non contrôlée	Antécédent de chirurgie thoracique
Les troubles psychiatriques sévères non équilibrés	Ventilation mécanique invasive
Maladies neuromusculaires dégénératives	Dénutrition ou obésité
Tabagisme actif ou autre intoxication volontaire dans les 6 derniers mois	Perte d'autonomie sévère
	Colonisations à germes résistants
	Co-morbidités non stabilisées (hypertension, diabète, reflux gastro-œsophagien)

3.2.1.3. Le bilan pré-greffe

Le bilan pré-greffe est proposé dès l'initiation des démarches vers la transplantation pulmonaire, il est extrêmement complet (tableau 10). Il a pour objectif de déceler les contre-indications absolues et relatives, de permettre de mieux connaître la gravité de la pathologie pulmonaire ainsi que des comorbidités pour savoir quand greffer et de préparer au mieux le patient à la greffe.

Tableau 10 : Bilan pré-greffe pulmonaire standard [128]

<p><u>Bilan sanguin</u>: NFS, hémostase, groupe sanguin, ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, bilan hépatique, calcémie, magnésémie, profil lipidique, bilan thyroïdien, phénotype HLA (human leucocyte antigen) et anticorps lymphocytotoxique (anti-HLA)</p>	<p><u>Imagerie</u>: Scanner thoracique et sinusien, scanner abdomino-pelvien, échographie abdominal, scintigraphie pulmonaire quantitative de perfusion (en cas de greffe unipulmonaire)</p>
<p><u>Evaluation psychologique</u></p>	<p><u>Bilan cardiaque</u>: ECG, échographie et coronarographie</p>
<p><u>Explorations fonctionnelles respiratoires</u>: fonction pulmonaire, pressions inspiratoires et expiratoires, gaz du sang, test de marche de 6 minutes</p>	<p><u>Bilan néoplasique</u>: frottis vaginal, PSA (Prostate Specific Antigen), mammographie, hémocult</p>
<p><u>Bilan infectieux</u>: ECBC, crachat pour recherche de mycobactéries, sérologies VIH, HBV, HCV, CMV, EBV, HZV.</p>	<p><u>Bilan immunologique</u>: Anticorps antinucléaires, anticorps antiDNA, facteurs rhumatoïdes, ANCA, immunoglobulines</p>
<p><u>Autres examens</u>: ostéodensitométrie, polysomnographie</p>	<p><u>Consultations spécialisées</u>: stomatologie, gastro-entérologie, dermatologie, assistante sociale, kinésithérapeute, oto-rhino-laryngologiste, diététicienne.</p>

Le bilan infectieux comporte les sérologies CMV (cytomégalovirus) et EBV (virus Epstein-Barr), si elles sont négatives elles doivent être refaites régulièrement car cela peut conditionner le choix du donneur. Si une ostéoporose est décelée lors du bilan pré-greffe par l'ostéodensitométrie, elle devra immédiatement être traitée, car elle sera aggravée par la corticothérapie post-greffe [128,130].

3.2.1.4. Le moment de l'inscription sur liste d'attente

Il est impossible d'inscrire un patient sur liste d'attente sans avoir réalisé le bilan pré-greffe. Comme nous venons de le voir, le bilan comporte un grand nombre d'exams et met donc un certain temps pour être réalisé. Il est important de comprendre que le moment de la démarche pré-greffe est donc bien différent de celui de l'inscription. La date optimale d'inscription sur liste d'attente est complexe. En effet, elle doit être ni trop tôt pour éviter de faire courir le risque que représente la transplantation à un patient encore stable, et ni trop tard afin de limiter le risque de décès sur liste d'attente. En théorie, le moment opportun d'inscription doit permettre un réel bénéfice de la greffe en termes de survie. De ce fait, il se situe lorsque la survie du patient sans transplantation pulmonaire est inférieure à celle attendue après la transplantation. Il est estimé que lorsque l'espérance de vie du patient à 2 ans ne dépasse pas 50%, il est normal d'inscrire sur liste d'attente les patients répondants aux critères pour la transplantation pulmonaire. De plus, il faut prendre en compte le risque de mortalité en attente de greffe, qui est très difficile à évaluer. Ce risque est lié à l'évolution de la maladie, qui peut être imprévisible chez les mucoviscidosiques, aux facteurs de gravité propres d'un patient donné et enfin au délai d'attente. Le délai d'attente est variable et il est lui aussi soumis à plusieurs facteurs. Notamment des caractères atypiques du patient pouvant réduire son accès au greffon comme une petite taille, un groupe sanguin rare ou une forte immunisation anti-HLA préalable. En France, la médiane d'attente est actuellement de 3,6 mois [51,127,128].

3.2.2. Préparation du patient à la transplantation pulmonaire

La préparation du patient nécessite une prise en charge pluridisciplinaire nécessaire afin d'améliorer la survie après la transplantation. Concernant le patient atteint de la mucoviscidose, cette préparation porte sur le maintien d'un bon état nutritionnel et musculaire, la prévention ou la prise en charge de l'ostéoporose, la prise en charge psychologique, le contrôle du diabète, s'il existe, et la réhabilitation respiratoire [51].

3.2.2.1. Réhabilitation générale avec réentraînement à l'effort

Cette réhabilitation semble utile pour la préparation optimale du patient, mais les recommandations la concernant reposent seulement sur des arguments de présomption de bénéfice. La réhabilitation en préopératoire a pour but d'améliorer l'état respiratoire et musculaire du patient avant une chirurgie lourde, une hospitalisation longue et la mise sous corticoïde prolongée. Le programme de réhabilitation respiratoire est personnalisé, il associe en générale réentraînement à l'effort, contrôle de la respiration et drainage bronchique efficace. Le réentraînement à l'effort doit être progressif et adapté à chaque patient. Chez certains patients, la mise en place d'une ventilation non invasive, par masque nasal, peut être

envisagé afin d'améliorer les échanges gazeux pour les patients présentant une hypercapnie et pour faciliter les manœuvres de kinésithérapie respiratoire. Chez des patients en attente de greffe atteints de bronchite pneumatique chronique obstructive, la réhabilitation a permis une amélioration de la tolérance à l'effort, de la dyspnée et de la fatigue [128,129,131].

3.2.2.2. Préparation nutritionnelle

L'état nutritionnel du patient, souvent altéré par la pathologie, est un élément très important à prendre en compte dans le projet de greffe. La dénutrition, comme nous l'avons vu précédemment, est une contre-indication relative à la greffe. La dénutrition représente un facteur de morbidité pré- et postopératoire, il est donc nécessaire de la corriger. La prise en charge nutritionnelle est individualisée et débute par un bilan diététique précis. En fonction de l'état du patient, la prise en charge peut faire appel aux compléments nutritionnels oraux ou à la nutrition entérale par sonde gastrique de préférence, ou en dernier recours à la nutrition parentérale. Des études ont montré que le rééquilibrage pondéral permettait d'augmenter la qualité de vie des patients en attente de greffe [129].

3.2.2.3. Préparation psychologique

Le projet de greffe est étape psychologiquement difficile pour le patient et son entourage. L'évaluation psychologique et sociale du patient fait partie des examens du bilan pré-greffe et fait partie à part entière du processus de sélection du patient. Elle n'est pas standardisée et peut donc varier d'un centre à l'autre. Cette évaluation est principalement basée sur des entretiens avec des professionnels de santé spécialisés (psychiatres, psychologues, assistantes sociales...) et elle prend en compte le patient mais aussi son entourage. Lors de cette évaluation, il est possible que les professionnels fassent appel à des tests psychométriques afin d'évaluer l'état psychique du patient (dépression, anxiété, qualité de vie...). L'obtention de l'adhésion complète du patient au projet de greffe est primordiale. L'adhésion du patient au traitement sera encore plus importante en période postopératoire car son non-respect pourrait compromettre le pronostic de la greffe pulmonaire. L'évaluation psychologique cherche les signes témoignant d'une mauvaise observance thérapeutique ainsi que ceux d'automédication et d'addiction. Les patients en attente de greffe sont soumis à un stress psychologique et émotionnel évident. Cette étape est particulièrement stressante de par la lourdeur du bilan pré-greffe, de l'assimilation de la gravité de la pathologie, des risques postopératoires encourus, « l'attente de la décision d'inscription sur liste d'attente puis de l'attente parfois prolongée de la greffe et enfin des contraintes postopératoires redoutées » [129]. Dans certains cas, le recours à des psychotropes associés à des séances avec une psychologue peut s'avérer nécessaire.

3.2.3. Les complications après transplantation pulmonaire

3.2.3.1. L'œdème de reperfusion ou défaillance primaire de greffon

L'œdème de reperfusion constitue une complication majeure pouvant apparaître précocement en période postopératoire. Cette complication n'est pas liée à un phénomène de rejet ou d'infection. C'est le poumon greffé qui est le siège d'un œdème qui peut être très important voir entraîner une hypoxémie profonde. A l'heure actuelle, on ne connaît pas encore avec certitude l'origine de cet œdème. Cette complication peut se manifester par l'émission de sécrétions mousseuses très abondantes juste après la réimplantation ou alors elle peut survenir de façon retardée dans les 72 heures suivantes. La gravité de l'œdème est variable et jugée en fonction de sa répercussion sur les échanges gazeux, cela va de la simple hypoxémie au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant nécessiter la mise sous oxygénation extracorporelle du patient. Il n'existe pas de traitement spécifique de l'œdème de reperfusion, il faut remédier à la défaillance respiratoire, limiter le remplissage et ajuster au mieux la ventilation mécanique. Cette complication constitue un facteur de morbidité postopératoire, mais également un facteur de risque de mortalité sur le long terme [132].

3.2.3.2. Les infections

Dans les années 1990, les infections représentaient une des premières causes de mortalité à court et moyen terme. Aujourd'hui, elles sont moins fréquentes et moins graves notamment grâce à une prophylaxie plus large et de plus longue durée. Les infections sont « facilitées » par le traitement immunosuppresseur mais elles sont surtout liées à la colonisation préopératoire du patient et au déroulement de la chirurgie. Les infections sont principalement d'origine bactérienne, les infections fongiques et virales sont plus rares. Les bactéries les plus souvent retrouvées sont des bacilles à Gram négatifs comme *P. aeruginosa* et apparaissent précocement. Les bactéries proviennent généralement du receveur, mais il est possible qu'elles proviennent du donneur ou d'une pneumopathie nosocomiale due à une ventilation prolongée. En postopératoire, tous les patients auront une antibioprofylaxie dont la durée dépendra du patient, de sa pathologie sous-jacente, de sa colonisation préopératoire et des habitudes du centre de transplantation. Les patients atteints de la mucoviscidose, vu leurs passés infectieux, bénéficieront d'une antibioprofylaxie plus longue allant de 5 à 14 jours et couvrant les SARM et *P. aeruginosa*.

Les infections fongiques sont plus fréquentes chez les patients atteints de la mucoviscidose et doivent être particulièrement surveillées chez le transplanté. En effet, la colonisation trachéobronchique à *Aspergillus* fait l'objet d'une surveillance particulière à cause du risque d'atteinte muqueuse (nécrose ou sténose bronchique). Le traitement de l'infection fongique repose essentiellement sur les antifongiques azolés (itraconazole, voriconazole ou

posaconazole). Les antifongiques azolés étant des inhibiteurs du cytochrome 3A4, leur introduction pose problème vis-à-vis des immunosuppresseurs, il sera alors indispensable de surveiller les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs.

Les infections virales sont essentiellement dues au CMV mais sont de plus en plus rares grâce à une prophylaxie par valgancyclovir (ROVALCYTE®). La prophylaxie est systématique chez les patients présentant un mismatch CMV c'est-à-dire si le donneur est positif au CMV tandis que le receveur lui est négatif [132].

3.2.3.3. Le rejet aigu

Le rejet aigu fait partie des complications fréquentes après une greffe pulmonaire. Il peut survenir dès la fin de la première semaine postopératoire jusqu'au troisième mois. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques, il s'agit d'une fièvre, une dyspnée et une hypoxémie. A la radiologie, on voit un infiltrat alvéolaire diffus souvent associé à des épanchements pleuraux. Le diagnostic de certitude est basé sur la biopsie pulmonaire. Cependant, l'amélioration de l'état du patient après traitement peut représenter une confirmation rétrospective du diagnostic. Ce traitement repose sur l'administration d'immunosuppresseurs, il s'agit de la méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) à une posologie de 15 mg/kg/jour pendant trois jours de suite. Lorsqu'il s'agit d'un rejet sévère, il est possible d'associer des thymoglobulines au traitement précédent. Les thymoglobulines sont des anticorps antilymphocytaires T, disponibles uniquement à l'hôpital [132,133].

3.2.4. La prise en charge post-greffe

3.2.4.1. Traitement d'induction

Un traitement d'induction afin d'éviter le rejet aigu de greffe est de plus en plus préconisé. Dans les années 1997, seul 24% des centres utilisaient un traitement d'induction, maintenant ils sont plus de 60%. Il n'existe pas de consensus concernant ce traitement. Le plus utilisé est le basiliximab vient ensuite les thymoglobulines. Le basiliximab est un anticorps monoclonal antagoniste des récepteurs à l'IL-2 « humanisé » donc mieux toléré. Il est administré à j0 et j4 et provoque une immunosuppression pendant quatre à six semaines. Les thymoglobulines ont pour objectif d'induire une déplétion des lymphocytes rapide et transitoire. Certaines données montreraient que le traitement d'induction serait lié à une meilleure survie du patient [132].

3.2.4.2. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien a pour but d'éviter le rejet chronique du greffon. Il est prescrit dès la phase postopératoire et doit être continué à vie. Le traitement immunosuppresseur de base est une trithérapie comportant un inhibiteur de la calcineurine, un antiproliférant et un

corticoïde. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus sur la meilleure combinaison de drogues. La prescription du protocole antirejet est laissée libre à chaque équipe [132].

3.2.4.2.1. Les inhibiteurs de la calcineurine

Il existe deux molécules : la ciclosporine et le tacrolimus. La ciclosporine en inhibant la calcineurine, une enzyme, entraîne l'inhibition de la production de cytokines impliquées dans la prolifération des lymphocytes. L'absorption intestinale de la ciclosporine dépend des sels biliaires. La posologie est de 1mg/kg/jour par voie intraveineuse, puis la voie orale prend le relais avec une dose d'environ 5mg/kg/jour répartie en deux prises. La ciclosporine existe depuis les années 1980, actuellement il existe deux spécialités NEORAL® et SANDIMMUN®. SANDIMMUN® existe uniquement sous forme de solution à diluer pour perfusion et est disponible qu'à l'hôpital. Le NEORAL® est disponible en capsules molles de 10, 25, 50 et 100mg et en solution buvable à 100mg/mL.

Le tacrolimus est un peu plus récent, il est apparu dans les années 1990. *In vitro*, le pouvoir immunosuppresseur du tacrolimus est 50 à 100 fois supérieur à celui de la ciclosporine. Contrairement à la ciclosporine, son absorption intestinale est indépendante des sels biliaires. La posologie est de 0,1 à 0,3mg/kg/jour répartie en deux prises ou une seule prise pour la forme à libération prolongée (ADVAGRAF®). Le tacrolimus est commercialisé sous quatre spécialités. PROGAF® et ADOPORT® sont disponibles en gélules de 0,5, 1 et 5mg. PROGRAF® existe aussi sous forme injectable. ADVAGRAF® est une forme à libération prolongée en gélules de 0,5, 1, 3 ou 5mg. Et enfin il existe MODIGRAF® en sachets de 0,2 ou 1mg.

La ciclosporine et le tacrolimus sont tous les deux métabolisés par le cytochrome P3A, par conséquent la prise de médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques va modifier leurs concentrations sanguines. Avec les inducteurs, les concentrations sanguines de ciclosporine et de tacrolimus seront diminuées par conséquent cela expose le patient à un risque de rejet. Au contraire avec les inhibiteurs, leurs concentrations seront augmentées et donc il y aura un risque d'effets toxiques. Il faut donc être très prudent avec les associations médicamenteuses. La prise de ces deux molécules requiert une surveillance étroite des concentrations sanguines. Le tacrolimus et la ciclosporine ont comme effets secondaires communs une hypertension artérielle, une insuffisance rénale, une hyperkaliémie, une hyperuricémie, et une neurotoxicité (tremblements, céphalées, paresthésies...). Le tacrolimus a la particularité d'entraîner des troubles du métabolisme glucidique pouvant aller jusqu'au diabète. A cause du risque d'insuffisance rénale, il faut faire très attention lors de leurs associations avec des médicaments néphrotoxiques, tels que les aminosides ou les anti-inflammatoires par exemple. Concernant les patients atteints de la mucoviscidose la prise de

ciclosporine ou de tacrolimus doit toujours être associée à la prise d'extraits pancréatiques. Le jus de pamplemousse (inducteur) est formellement contre-indiqué avec ces médicaments [62,132].

3.2.4.2.2. Les antiproliférants

➤ Les inhibiteurs de la synthèse nucléotidique

Les plus utilisés sont les inhibiteurs des bases puriques l'azathioprine (IMUREL®) et l'acide mycophénolique (CELLCEPT® et MYFORTIC®). Ces deux molécules sont introduites lors de la période postopératoire et devront être gardé à vie en association avec un inhibiteur de la calcineurine. La posologie de l'azathioprine est de 1 à 2mg/kg/jour. Ces principaux effets secondaires sont hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie...) et digestifs (nausées). Cette toxicité hématologique impose une surveillance régulière de l'hémogramme. L'association de l'azathioprine et de l'allopurinol est formellement contre-indiquée. L'IMUREL® existe sous deux formes : en comprimés de 25 et 50mg et en flacon pour injection intraveineuse. L'acide mycophénolique existe sous deux formes : le mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) et le mycophénolate sodique (MYFORTIC®). La posologie du mycophénolate mofétil est de 2 à 3g répartie en deux prises par jour. Celle du mycophénolate sodique est de 720mg par prise, deux fois par jour. Il y a une bioéquivalence entre les deux : 720mg de mycophénolate sodique correspond à 1000mg de mycophénolate mofétil. Les principaux effets indésirables sont des troubles hématologiques, digestifs (diarrhée, nausées...) et des infections.

➤ Les inhibiteurs de la mTor (Target Of Rapamycin)

La mTor est une enzyme, son inhibition permet un blocage de la prolifération des lymphocytes T. Il existe deux représentants de cette classe utilisés dans la prévention du rejet de greffe, il s'agit du sirolimus (RAPAMUNE®) et de l'évérolimus (CERTICAN®). Ils ont des effets secondaires similaires : hyperlipidémie, anémie, thrombopénie, infections, troubles digestifs, hypokaliémie... Le sirolimus et l'évérolimus sont tous les deux métabolisés par le cytochrome P3A4, par conséquent la prise d'inducteur ou d'inhibiteurs enzymatiques va modifier leurs concentrations plasmatiques comme on l'a vu précédemment pour la ciclosporine et le tacrolimus. Le sirolimus est administré une fois par jour. Une dose de charge de 6 mg est administrée après la transplantation, puis la posologie par la suite est en général de 2 mg. En cas d'association sirolimus-ciclosporine, le sirolimus doit être pris quatre heures après la ciclosporine. La posologie de l'évérolimus chez l'adulte est de 0,75mg deux fois par jour. Contrairement au sirolimus, l'évérolimus se prend en même temps que la ciclosporine. Pour éviter les fluctuations le sirolimus et l'évérolimus doivent toujours être pris de la même façon soit avec soit sans nourriture. La prise de ces médicaments nécessite une surveillance

hépatique, de la NFS, de la kaliémie et des lipides sanguins. RAPAMUNE® est disponible en comprimés de 0,5, 1 et 2mg et en solution buvable. La solution buvable doit être conservée au réfrigérateur, après ouverture le flacon a une durée de conservation de 30 jours. CERTICAN® existe en comprimés (0,25, 0,5 et 0,75mg) et comprimés dispersibles (0,1 et 0,25mg). Il faut noter que l'évérolimus existe sous deux autres spécialités AFINITOR® et VOTUBIA® qui sont utilisées en cancérologie [132].

Tous les immunosuppresseurs que nous venons de voir, en diminuant l'immunité du patient, peuvent l'exposer à un risque de développer un cancer. Il s'agit principalement des cancers de la peau par conséquent le patient doit limiter son exposition solaire et utiliser une crème solaire avec un fort indice de protection [62].

3.2.4.2.3. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des médicaments anti-inflammatoires comme nous l'avons vu précédemment. Mais ils ont aussi une action sur le système immunitaire. « Ils inhibent la production d'IL1 β , TNF α et augmentent la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL10 et favorisent l'apoptose des macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes T entraînant une inhibition de la réponse immunitaire » [132]. Ils sont utilisés à fortes doses pendant la période initiale de la transplantation puis les doses sont progressivement diminuées. A fortes doses les effets secondaires seront d'autant plus importants. Dans la mucoviscidose il faudra surtout être attentif à l'ostéoporose, avec un risque de fracture augmenté, au diabète et à l'hypertension artérielle surtout en cas d'association à la ciclosporine. Ce traitement implique une surveillance de la tension artérielle, de la glycémie, de la créatinémie et de la kaliémie. Les corticoïdes les plus souvent utilisés sont la prednisone (CORTANCYL®) et la prednisolone (SOLUPRED®). [62]

3.3. L'activité physique

Une activité physique régulière fait partie de la prise en charge des patients atteints de la mucoviscidose aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Il est possible que certains facteurs contribuent à limiter l'activité physique chez ces patients. Comme par exemple l'évolution de la maladie avec l'augmentation de l'atteinte pulmonaire, ou la durée des traitements trop contraignante ou encore la diminution de la force musculaire du patient. De plus des facteurs psychosociaux liés à l'entourage protecteur peuvent entraîner des contre-indications non justifiées à la pratique de certains sports ou de certaines activités comme par exemple la nage en piscine à cause d'un hypothétique risque infectieux. Pourtant, la pratique d'une activité physique présente de nombreux effets bénéfiques, notamment sur la capacité aérobie maximale et la qualité de vie des patients. Il a été scientifiquement démontré que l'activité physique permettait une réduction de la dyspnée, une augmentation de

l'expectoration par le biais des vibrations et de l'hyperventilation de l'exercice, une augmentation de la force des muscles respiratoires ainsi qu'une amélioration de la clairance mucociliaire. Sur le plan osseux, l'activité physique améliore la minéralisation osseuse principalement au niveau lombaire. Par contre il n'existe pas de données permettant de connaître le type d'activité physique le plus adapté au patient (durée, fréquence...).

« Le réentraînement à l'effort pour les patients atteints de mucoviscidose est en plein essor, que ce soit à l'état stable ou en préparation à ou après transplantation pulmonaire » [134]. L'enfant pré-pubère n'est, en général, pas concerné par le réentraînement à l'effort car il a une activité physique quotidienne comparable à celle d'un enfant sain. Les patients concernés sont ceux qui ne font pas ou peu d'activités physiques ou sportives dans leurs vies quotidiennes. Le plus souvent les patients participants au réentraînement à l'effort ont un VEMS inférieur à 70% de sa valeur théorique. Les séjours de réhabilitation respiratoire, durant lesquels sont programmés le réentraînement à l'effort, durent au minimum trois semaines. Un bilan respiratoire, physique et psychologique est réalisé à l'arrivée du patient. Les séances de réentraînement à l'effort sont encadrées par un kinésithérapeute et peuvent être réalisées par petits groupes, quatre personnes au maximum, tout en veillant à ce que les patients conservent une certaine distance entre eux pour des questions évidentes d'hygiène. Le matériel utilisé lors de séance sera désinfecté à la fin de chaque séance. La séance comporte un travail d'endurance de 30 minutes durant lequel la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène sont mesurées, les patients peuvent être supplémentés en oxygène si cela s'avère nécessaire. Sur le plan de l'activité physique, une journée type est composée d'une séance de réentraînement à l'effort et d'une séance de gymnastique ou de musculation. Généralement « les après-midi sont consacrés aux activités sportives d'intérieur (badminton, ping-pong) ou d'extérieur (marche, vélo, char à voile) » [135]. A la fin du séjour, un bilan est réalisé pour permettre de réaliser les bénéfices de la réhabilitation. De plus, le patient repart avec un programme de réentraînement adapté à réaliser à son domicile.

L'exercice physique régulier ou la réalisation d'un réentraînement à l'effort est bénéfique pour les patients atteints de la mucoviscidose à tous les stades de leur maladie. L'activité physique doit s'adapter à l'âge et aux capacités du patient. La pratique du sport en club est bénéfique afin d'éviter l'isolement des patients. Le sport permet aux patients d'avoir une meilleure estime d'eux même et le temps d'un instant oublier un peu leur maladie. Enfin l'information des parents afin de promouvoir le sport est très importante [135–138].

4. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de la mucoviscidose

Le pharmacien d'officine fait partie des acteurs de santé incontournables dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie. Il participe aux objectifs de la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose. Ces objectifs sont les suivants :

- « Éduquer le patient et/ou les parents.
- Identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires.
- Maintenir un état nutritionnel optimal.
- Améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, prévenir et traiter les exacerbations.
- Prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL, les troubles de la statique rachidienne.
- Assurer la prise en charge psychologique.
- Améliorer la qualité de vie ». [86]

4.1. Rôle d'écoute et de suivi du patient

Ce rôle d'écoute est primordial dans la relation entre le pharmacien et son patient. Le pharmacien d'officine voit le patient atteint de la mucoviscidose au minimum une fois par mois, de plus il suit son patient depuis de nombreuses années en général ce qui permet de tisser une relation de confiance privilégiée avec lui. Le pharmacien a l'avantage d'être disponible et accessible sans rendez-vous. Le patient peut donc venir à tout moment lui parler, lui demander son avis ou lui poser une question sur un médicament par exemple. Il est indispensable que le pharmacien soit toujours à l'écoute et attentif à son patient. La mucoviscidose est une maladie très lourde, lorsque le patient n'est pas en état de venir à la pharmacie il ne faut pas hésiter à aller le livrer. Ce n'est pas grand-chose, mais cela peut représenter une aide pour lui. Le dossier pharmaceutique (DP) constitue une aide dans le suivi du patient. En effet l'ouverture du DP pour les patients atteints de la mucoviscidose permet de simplifier le suivi de leurs traitements lors de leurs déplacements ou lors de leurs hospitalisations.

4.2. Rôle d'information

Le pharmacien doit jouer son rôle d'information dans l'éducation thérapeutique du patient face à sa maladie. Comme nous l'avons vu précédemment le traitement de la mucoviscidose est très complexe et comporte de nouveaux médicaments que souvent le pharmacien ne connaît pas. Afin de conseiller au mieux son patient il ne doit pas hésiter à lire les

monographies des médicaments. Il doit informer le patient sur son traitement, notamment sur les modalités de prises des médicaments (pendant ou à distance des repas) et sur l'utilisation des différents appareils d'aérosolthérapie. Compte tenu de la quantité de médicaments et du nombre de prise journalière, le pharmacien peut proposer à son patient de lui faire un plan de posologie afin de l'aider dans la prise de son traitement. La première délivrance de médicaments génériques peut constituer une source de confusion pour le patient, afin d'éviter ce problème le pharmacien peut reporter le nom du princeps sur la ou les boîtes concernées.

4.3. Rôle de prévention

Compte tenu du nombre de médicaments prescrits, il y a forcément des interactions entre eux, le pharmacien doit repérer les contre-indications qui pourraient être présentes et nuire au bon déroulement du traitement et en informer le médecin prescripteur. Le pharmacien doit également signaler tout effet indésirable pouvant être imputable à un médicament et faire une déclaration au centre de pharmacovigilance le plus proche ou alors en informer le CRCM qui en fera la déclaration. De plus il doit s'assurer de la bonne observance du patient. S'il s'aperçoit d'une non observance il doit questionner le patient afin d'en comprendre la cause pour pouvoir y remédier avec l'aide des autres professionnels de santé. Cela peut être dû au fait qu'il ne supporte pas tel ou tel médicament ou qu'il n'en voit pas l'intérêt ou encore qu'il trouve la prise du traitement trop contraignante par exemple. L'adolescence peut être une période délicate où le patient est moins observant, il faudra alors lui rappeler l'importance de son traitement pour sa santé. Enfin le pharmacien peut s'assurer du bon suivi de la couverture vaccinale de son patient, notamment grâce à un nouvel outil mis à sa disposition le DP-vaccination. Le DP-vaccination permettra au pharmacien de voir les vaccins dispensés pour un patient sur une période de 21 ans [139].

Conclusion

La mucoviscidose est une maladie polyviscérale impliquant une prise en charge multidisciplinaire. La collaboration entre les différents acteurs de santé (CRCM, hôpitaux, diététiciennes, infirmières, kinésithérapeutes, pharmacien...) est primordiale. Son traitement est très lourd et particulièrement chronophage. Le XXI^{ème} siècle représente un tournant favorable dans la mucoviscidose. Avec la mise en place du dépistage systématique depuis 2002, ce qui a permis une prise en charge précoce et rapide des nouveaux nés atteints par cette maladie. L'espérance de vie à la naissance des patients a considérablement augmenté, actuellement elle est d'environ 52 ans contre 7 ans en 1965. Depuis 2013, la France compte pour la première fois plus de patients adultes atteints de la mucoviscidose que d'enfants. Cette amélioration de la longévité est liée à une meilleure connaissance de la maladie, à des traitements plus performants et aux progrès de la recherche. Malheureusement avec l'augmentation de l'espérance de vie apparaît des comorbidités inconnus il y a encore quelques dizaines d'années comme l'ostéoporose par exemple. Ainsi, les traitements sont de plus en plus complexes et il faut être particulièrement attentif aux interactions.

Les progrès de la recherche scientifique ont permis la commercialisation de deux médicaments KALYDECO® et ORKAMBI® qui ont révolutionné le traitement de la mucoviscidose en agissant directement sur la protéine défectueuse. D'autres molécules activatrices ou correctrices sont encore à l'étude. Par exemple l'ataluren, actuellement en étude de phase III, qui représente un solide espoir pour les patients porteurs d'une mutation de classe 1. La thérapie génique constitue aussi une piste de recherche importante pour trouver un traitement curatif à la mucoviscidose. Voilà tout l'enjeu de la recherche : trouver un traitement curatif pour pouvoir dire aux familles dont l'enfant est atteint par la mucoviscidose qu'on peut guérir leur enfant.

Références bibliographiques

- [1] GARNIER M., DELAMARE V., DELAMARE J., DELAMARE T. *Dictionnaire des termes de médecine*. Maloine.[s.l.] : [s.n.], 1998. 973 p.(le Garnier Delamare, 25ème édition)
- [2] QUINTON P. M. « Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective ». *Physiol. Rev.* 1 janvier 1999. Vol. 79, n°1, p. S3-S22.
- [3] SCOTET V., DUGUÉPÉROUX I., SALIOU P., RAULT G., ROUSSEY M., AUDRÉZET M.-P., FÉREC C. « Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France ». *Orphanet J. Rare Dis.* [En ligne]. 1 mars 2012. Vol. 7, n°1, p. 14. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-14> >
- [4] BELLIS G., DEHILLOTTE C., LEMONNIER L. *Registre français de la mucoviscidose 2014* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2014.pdf > (consulté le 29 avril 2016)
- [5] NAVARRO J., BELLON G., COLL. *La Mucoviscidose*. 2ème édition.[s.l.] : Editions espaces 34, 2001. 311 p.(Espace science). ISBN : 2-907293-77-X.
- [6] BELLIS G., LEMONNIER L., SPONGA M. *Registre français de la mucoviscidose 2013* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf> >
- [7] FAJAC I., BURGEL P.-R. « Croissance démographique et thérapeutiques ciblées : le nouveau visage de la mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.12.001> > (consulté le 3 mars 2016)
- [8] GÉNÉRAL T. « Mucoviscidose de solides espoirs ». *Rev. Pharma.* mai 2016. n°132, p. 43-45.
- [9] RAVILLY S., LE ROUX E., BELLIS G., DUFOUR F. « Epidémiologie et physiologie de la mucoviscidose ». *Rev. Francoph. Lab.* décembre 2007. n°397, p. 25-36.
- [10] « La mucoviscidose ». *Monit. Pharm.* 24 février 2007. n°2665, p. 1-15.
- [11] *La mucoviscidose* [En ligne]. octobre 2006. Disponible sur : < www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49.pdf > (consulté le 17 mars 2016)
- [12] CORVOL H. « Facteurs génétiques et épigénétiques de la mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir. Actual.* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 5, n°8, p. 675-680. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(13\)70481-6](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(13)70481-6) >
- [13] BECQ F. « CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. septembre 2003. Vol. 10, Supplément 2, p. S325-S332. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)90047-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)90047-9) >
- [14] CHAPPE V. « La mucoviscidose ». *123bio.net* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.123bio.net/revues/vchappe/3_i.html > (consulté le 31 mars 2016)

- [15] LENOIR G., SERMET I., DUHAMEL J. F. « la mucoviscidose en 2001 : le dépistage et la pharmacologie du CFTR ». *J. Pédiatrie Puériculture* [En ligne]. novembre 2001. Vol. 14, n°7, p. 437-443. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0987-7983\(01\)80117-1](https://doi.org/10.1016/S0987-7983(01)80117-1) >
- [16] FAJAC I., SERMET-GAUDELUS I. « Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 30, n°4, p. 255-261. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2012.10.631> >
- [17] DURUPT S., NOVE JOSSERAND R., DURIEU I. « Actualité thérapeutique dans la mucoviscidose ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. juin 2014. Vol. 35, n°6, p. 388-392. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.11.003> >
- [18] CORVOL H., FLAMANT C., VALLET C., CLEMENT A., BROUARD J. « Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. janvier 2006. Vol. 13, n°1, p. 57-63. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.09.029> >
- [19] GIRODON-BOULANDET E., COSTA C. « Génétique de la mucoviscidose ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 31 mai 2005. Vol. 8, n°3, p. 126-134.
- [20] « Rapport dépistage neonatal systematique de la mucoviscidose en France ». In : HAS [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765713/fr/le-depistage-neonatal-systematique-de-la-mucoviscidose-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-apres-5-ans-de-fonctionnement > (consulté le 12 mars 2016)
- [21] BIENVENU T. « La mucoviscidose : les relations entre le génotype et le phénotype ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. septembre 2003. Vol. 10, Supplement 2, p. S318-S324. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)90046-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)90046-7) >
- [22] CORVOL H. *Genes modificateurs de la mucoviscidose* [En ligne]. Disponible sur : < http://www.federation-crcm.org/downloads/espace_doc/Congres/JS2012/Genes_modificateurs_mucoviscidose_Corvol.pdf > (consulté le 26 mai 2016)
- [23] FÉREC C., SCOTET V., BEUCHER J., CORVOL H. « Génétique et gènes modificateurs, formes atypiques et rares ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. mai 2012. Vol. 19, Supplement 1, p. S3-S7. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71099-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71099-0) >
- [24] WRIGHT F. A., STRUG L. J., DOSHI V. K., COMMANDER C. W., BLACKMAN S. M., SUN L., BERTHIAUME Y., CUTLER D., COJOCARU A., COLLACO J. M., COREY M., DORFMAN R., GODDARD K., GREEN D., KENT J. W., LANGE E. M., LEE S., LI W., LUO J., MAYHEW G. M., NAUGHTON K. M., PACE R. G., PARÉ P., ROMMENS J. M., SANDFORD A., STONEBRAKER J. R., SUN W., TAYLOR C., VANSCOY L. L., ZOU F., BLANGERO J., ZIELENSKI J., O'NEAL W. K., DRUMM M. L., DURIE P. R., KNOWLES M. R., CUTTING G. R. « Genome-wide association and linkage identify modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis at 11p13 and 20q13.2 ». *Nat. Genet.* [En ligne]. juin 2011. Vol. 43, n°6, p. 539-546. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1038/ng.838> >
- [25] EMOND M. J., LOUIE T., EMERSON J., CHONG J. X., MATHIAS R. A., KNOWLES M. R., RIEDER M. J., TABOR H. K., NICKERSON D. A., BARNES K. C., GO L., GIBSON R. L., BAMSHAD M. J. « Exome Sequencing of Phenotypic Extremes Identifies CAV2 and TMC6 as Interacting Modifiers of Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis ». *PLoS Genet.* [En ligne]. 5 juin 2015. Vol. 11, n°6. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005273> > (consulté le 6 novembre 2016)

- [26] BLACKMAN S. M., HSU S., RITTER S. E., NAUGHTON K. M., WRIGHT F. A., DRUMM M. L., KNOWLES M. R., CUTTING G. R. « A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis ». *Diabetologia* [En ligne]. septembre 2009. Vol. 52, n°9, p. 1858-1865. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1436-2> >
- [27] SERMET-GAUDELUS I., MUNCK A., ROTA M., ROUSSEY M., FELDMANN D. « Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 17, n°9, p. 1349-1358. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.06.021> >
- [28] LANCRY P.-J., ALLEMAND H. *Circulaire CIR-58-2002* [En ligne]. 11 avril 2002. Disponible sur : < <http://www.mediam.ext.cnamts.fr/ameli/cons/CIRCC/2002/CIR-58-2002.PDF> > (consulté le 17 mars 2016)
- [29] GAILLARD O. « La trypsine (TIR) ». *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* [En ligne]. octobre 2003. Vol. 18, n°5, p. 254-255. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0923-2532\(03\)00078-4](https://doi.org/10.1016/S0923-2532(03)00078-4) >
- [30] ROUSSEY M., MUNCK A., DHONDT J.-L. « Les résultats du dépistage néonatal de la mucoviscidose depuis sa généralisation en France en 2002 ». *Assoc. Fr. Pour Dépist. Prév. Handicaps L'Enfant AFDPHE Paris* [En ligne]. Disponible sur : < http://212.234.146.165/publications/2007/jvs_2007/posters%20externes/P5.pdf > (consulté le 17 mars 2016)
- [31] MUNCK A., HOUSSIN E., ROUSSEY M. « Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : le point depuis sa généralisation en France ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. juin 2008. Vol. 15, n°5, p. 741-743. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(08\)71895-5](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(08)71895-5) >
- [32] PATERLINI BRÉCHOT P., MOUAWIA H., SAKER A. « Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 18, n°1, p. 111-118. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.10.028> >
- [33] BUI S., BOISSERIE-LACROIX V., CECCATO F., CLOUZEAU H., DEBELEIX S., FAYON M. « L'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. mai 2012. Vol. 19, Supplement 1, p. S8-S12. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71100-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71100-4) >
- [34] DENEUVILLE E., BEUCHER J., ROUSSEY M. « Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose ». *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 2007, n°397, p. 37-42. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80694-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80694-0) >
- [35] DURIEU I., NOVE JOSSERAND R. « La mucoviscidose en 2008 ». *Rev. Médecine Interne* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 29, n°11, p. 901-907. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.12.020> >
- [36] PIN I., BRÉMONT F., CLÉMENT A., SARDET A. « Prise en charge de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose chez l'enfant ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. décembre 2001. Vol. 8, Supplement 5, p. 856-883. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(01\)80006-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(01)80006-3) >

- [37] LE BOURGEOIS M. « Atteinte pulmonaire et évolution dans la mucoviscidose de l'enfant ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. juin 2009. Vol. 16, n°6, p. 576-577. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(09\)74072-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(09)74072-2) >
- [38] ABÉLY M. « Traitement de l'inflammation bronchique dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. novembre 2007. Vol. 14, n°11, p. 1350-1355. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2007.06.029> >
- [39] DELACOURT C. « Inflammation et mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. septembre 2003. Vol. 10, Supplement 2, p. S338-S341. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)90049-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)90049-2) >
- [40] FAYON M., CHIRON R., ABELY M. « Mesure de l'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. juin 2008. Vol. 25, n°6, p. 705-724. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)73800-2](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(08)73800-2) >
- [41] DE BENTZMANN S., PLÉSIAT P. « Pseudomonas aeruginosa: Une virulence complexe ». *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 2011, n°435, p. 73-81. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)71104-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)71104-2) >
- [42] BERTHOLOM C. « Dynamique de la colonisation de Pseudomonas aeruginosa chez les enfants atteints de mucoviscidose ». *Option/Bio* [En ligne]. avril 2008. Vol. 19, n°399, p. 8-9. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(08\)70115-6](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(08)70115-6) >
- [43] LAZDUNSKI A. « Pseudomonas aeruginosa: modèle de choix pour l'étude d'une bactérie pathogène opportuniste ». *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* [En ligne]. juin 2003. Vol. 22, n°6, p. 523-526. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(03\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(03)00168-0) >
- [44] MARIANI-KURKDJIAN P., BINGEN E. « Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. septembre 2003. Vol. 10, Supplement 2, p. S342-S346. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)90050-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)90050-9) >
- [45] MEGHDAS I., LOÏEZ C., BAÏDA N., DABBOUSSI F., HAMZE M., HUSSON M.-O., IZARD D. « Épidémiologie des infections provoquées par les bactéries du "complexe Burkholderia cepacia" au cours de la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. avril 2004. Vol. 11, n°4, p. 360-366. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2003.12.024> >
- [46] BARANZELLI A., WALLYN F., NSEIR S. « Infections bronchopulmonaires à Stenotrophomonas maltophilia et à Acinetobacter baumannii ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. octobre 2013. Vol. 69, n°5, p. 250-259. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.02.005> >
- [47] DE BAETS F., SCHELSTRAETE P., VAN DAELE S., HAERYNCK F., VANEECHOUTTE M. « Achromobacter xylosoxidans in cystic fibrosis: Prevalence and clinical relevance ». *J. Cyst. Fibros.* [En ligne]. janvier 2007. Vol. 6, n°1, p. 75-78. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.05.011> >
- [48] COOLEN-ALLOU N., BURGEL P.-R. « Mycobactéries non tuberculeuses et mucoviscidose ». *J. Anti-Infect.* [En ligne]. mars 2012. Vol. 14, n°1, p. 35-41. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2012.01.004> >

- [49] CIMON B., CHABASSE D., BOUCHARA J.-P. « Rôle des champignons dans la pathologie respiratoire au cours de la mucoviscidose ». *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 2007, n°397, p. 59-65. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80697-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80697-6) >
- [50] BARNIG C., DE BLAY F. « Mesurer l'hyperréactivité bronchique : quel intérêt pratique ? ». *Rev. Fr. Allergol.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 53, n°3, p. 117-118. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.reval.2013.02.002> >
- [51] PELLUAU S., OUALHA M., SOUILAMAS R., HUBERT P. « Les défaillances respiratoires dans la mucoviscidose : Prise en charge en réanimation ; indications de la transplantation ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. mai 2012. Vol. 19, Supplement 1, p. S40-S43. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71109-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71109-0) >
- [52] DRAY X., HUBERT D., MUNCK A., MOREAU J., MARTEAU P. « Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte ». *Gastroentérologie Clin. Biol.* [En ligne]. décembre 2005. Vol. 29, n°12, p. 1279-1285. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(05\)82222-5](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(05)82222-5) >
- [53] HUBERT D. « Mucoviscidose ». *EMC - Médecine* [En ligne]. février 2005. Vol. 2, n°1, p. 34-41. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcmed.2004.09.004> >
- [54] MOUTERDEA O. « Manifestations digestives et nutritionnelles de la mucoviscidose ». *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 2007, n°397, p. 43-47. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80695-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80695-2) >
- [55] DEBRAY D. « L'atteinte hépatique de la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. mai 2012. Vol. 19, Supplement 1, p. S23-S26. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71104-1](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71104-1) >
- [56] MUNCK A. « Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant ». *Médecine Thé. Pédiatrie*. 31 mai 2005. Vol. 8, n°3, p. 197-203.
- [57] BEAUVILLARD D., PERRIN A., DRAPIER H., RAVEL C., FRÉOUR T., FÉREC C., DE BRAEKELEER M., AMICE V. « Absence bilatérale des canaux déférents : du diagnostic à l'assistance médicale à la procréation. Expérience de 3 centres ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. mai 2015. Vol. 43, n°5, p. 367-374. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.03.009> >
- [58] MOSNIER-PUDAR H. « Le diabète de la mucoviscidose ». *Médecine Mal. Métaboliques* [En ligne]. janvier 2008. Vol. 2, n°1, p. 49-53. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(08\)70012-9](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(08)70012-9) >
- [59] VANTYGHM M.-C., MOUSSAÏD-GUENNOUN R., PERIMENIS P., MARCELLI-TOURVIEILLE S., PEREZ T., WALLAERT B. « Le diabète de la mucoviscidose chez l'adulte ». *Ann. Endocrinol.* [En ligne]. septembre 2005. Vol. 66, n°4, p. 347-354. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(05\)81792-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(05)81792-5) >
- [60] BOTTON E., SARAUX A., LASELVE H., JOUSSE S., LE GOFF P. « Les manifestations rhumatologiques de la mucoviscidose ». *Rev. Rhum.* [En ligne]. octobre 2003. Vol. 70, n°9, p. 703-712. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1169-8330\(03\)00147-9](https://doi.org/10.1016/S1169-8330(03)00147-9) >

- [61] LENOIR G., VRIELYNCK S., CLAIRICIA M., AFSA FEZAA D., SORIN M., SERMET-GAUDELUS I. « Infection bactérienne et mucoviscidose ». *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 2007, n°397, p. 49-57. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(07\)80696-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(07)80696-4) >
- [62] « eVidal ». In : *Vidal.fr* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.vidal.fr> > (consulté le 10 juillet 2016)
- [63] D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE G. F. « Conférence de consensus Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose Recommandations (versions courtes) ». *Arch. Pédiatrie.* 2003. Vol. 10, p. 280–294.
- [64] SERMET-GAUDELUS I., HULIN A., FERRONI A., SILLY C., GAILLARD J. L., BERCHE P., LENOIR G. « L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. I. Particularités pharmacologiques des antibiotiques ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. 1 mai 2000. Vol. 7, n°5, p. 519-528. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(00\)89009-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(00)89009-0) >
- [65] BOURGEOIS M. L., VRIELYNCK S. « Infection bronchopulmonaire dans la mucoviscidose ». *Médecine Thé. Pédiatrie.* 31 mai 2005. Vol. 8, n°3, p. 175-181.
- [66] SERMET-GAUDELUS I., FERRONI A., GAILLARD J. L., SILLY C., CHRETIENNOT C., LENOIR G., BERCHE P. « L'antibiothérapie dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. 1 juin 2000. Vol. 7, n°6, p. 645-656. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(00\)80134-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(00)80134-7) >
- [67] BURGEL P.-R., KANAAN R. « Traitement de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants dans la mucoviscidose : comment progresser ? ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. mai 2010. Vol. 27, n°5, p. 411-413. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.04.003> >
- [68] LE BOURGEOIS M., SERMET I., BAILLY-BOTUHA C., DELACOURT C., DE BLIC J. « Infections fongiques au cours de la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. mai 2011. Vol. 18, Supplement 1, p. S15-S21. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(11\)70936-8](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(11)70936-8) >
- [69] RITTIÉ J.-L. « Quand et comment prescrire un traitement antifongique au cours de la mucoviscidose ? ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. 1 juin 2005. Vol. 22, n°3, p. 537-538. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(05\)85598-6](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(05)85598-6) >
- [70] MULLIEZ P. « Traitement de l'ABPA : une place pour le voriconazole et l'omalizumab ? ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. septembre 2010. Vol. 27, n°7, p. 670-672. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.05.008> >
- [71] ABELY M., JUBIN V., BESSACI-KABOUYA K., CHIRON R., BUI S., FAYON M. « Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. juin 2015. Vol. 32, n°6, p. 557-565. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.733> >
- [72] KONSTAN M. W., BYARD P. J., HOPPEL C. L., DAVIS P. B. « Effect of High-Dose Ibuprofen in Patients with Cystic Fibrosis ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 30 mars 1995. Vol. 332, n°13, p. 848-854. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJM199503303321303> >

- [73] JOUNEAU S. « Actualités thérapeutiques 2007 dans la mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. 1 octobre 2007. Vol. 24, p. 109-111. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)92798-9](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)92798-9) >
- [74] REYCHLER G., DESSANGES J. F., VECELLIO L. « Aérosols : présent et futur ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. 1 octobre 2007. Vol. 24, n°8, p. 1013-1023. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(07\)92765-5](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(07)92765-5) >
- [75] VECELLIO NONE L., LEMARIÉ E., DIOT P. « Aérosolthérapie ». *EMC - Médecine* [En ligne]. février 2005. Vol. 2, n°1, p. 56-65. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcmed.2004.05.006> >
- [76] JUCHET A., DUBUS J.-C., DUTAU G. « La nébulisation en pratique chez l'enfant ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 47, n°8, p. 504-507. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2007.10.004> >
- [77] SAPET A., OUDYI M., DUBUS J.-C. « Traitements inhalés en pédiatrie ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. août 2013. Vol. 69, n°4, p. 198-206. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.05.005> >
- [78] DUBUS J.-C., BOSDURE E., ANDRIEU V. « Les systèmes d'inhalation en 2006 ». *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.* [En ligne]. octobre 2006. Vol. 46, n°6, p. 556-559. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2006.08.001> >
- [79] DUBUS J.-C., BASSINET L., CHEDEVERGNE F., DELAISI B., DESMAZES-DUFEU N., REYCHLER G., VECELLIO L. « Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ? ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. avril 2014. Vol. 31, n°4, p. 336-346. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.12.001> >
- [80] GELLER D. E., HEUERDING S., HIGGINS M., WEERS J. « 84 Pulmosphere(tm) DPI technology reduces time burden in cystic fibrosis: the lesson of tobramycin inhalation powder (TIP(tm)) ». *J. Cyst. Fibros.* [En ligne]. 1 juin 2011. Vol. 10, p. S22. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60102-1](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60102-1) >
- [81] PERON N., LE GUEN P., ANDRIEU V., BARDOT S., RAVILLY S., OUDYI M., DUBUS J.-C. « Aérosolthérapie : les génériques par voie inhalée, les antidotes en aérosol, le futur des anti-infectieux et les indications de la pentamidine en aérosol. Aérosolstorming du GAT, Paris 2012 ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 30, n°10, p. 832-842. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.09.005> >
- [82] BATTU V. « L'aérosolthérapie : traitements et pathologies concernées (première partie) ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. 1 mai 2012. Vol. 51, n°516, p. 51-54. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(12\)71313-7](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(12)71313-7) >
- [83] DUBUS J.-C., RAVILLY S. « Aérosolthérapie dans la mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. octobre 2008. Vol. 25, n°8, p. 989-998. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)74415-2](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(08)74415-2) >
- [84] « Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Recommandations ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. 1 mars 2003. Vol. 10, n°3, p. 280-294. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)00075-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)00075-7) >

- [85] RAVILLY S., VULLIEZ A., PAPIN M. « Aérosolthérapie par nébulisation, des médicaments dans les nuages ». *Vaincre Mucoviscid.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.muco-ucl.be/documents/pdf/E109.pdf> > (consulté le 6 octobre 2016)
- [86] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. *Mucoviscidose : protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare* [En ligne]. novembre 2006. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf >
- [87] COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNIQUES MÉDICALES. *oxygénothérapie à domicile* [En ligne]. 17 avril 2012. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/oxygénothérapie_a_domicile-17_avril_2012_avis.pdf >
- [88] BATTU V. « L'oxygénothérapie à domicile : appareillage, manipulations, indications et précautions d'emploi ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 52, n°524, p. 53-56. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.01.014> >
- [89] TURCK D., MICHAUD L. « Mucoviscidose ». *N Cano Barnoud Schneider MP Vasson M Hasselmann Éds Traité Nutr. Artif. L'adulte 3e Édition Springer Paris*. 2007. p. 1053–62.
- [90] BADET F. « Quelle est la prise en charge de l'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose? ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. 1 août 2003. Vol. 10, p. 495-504. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)90017-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)90017-0) >
- [91] BADET F. « Quelle est la prise en charge de l'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose? ». *Arch. Pédiatrie*. 2003. Vol. 10, p. 495–504.
- [92] A. F. « Recommandations pour le diabète associé à la mucoviscidose ». *Médecine Mal. Métaboliques* [En ligne]. février 2011. Vol. 5, n°1, p. 84. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(11\)70197-3](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(11)70197-3) >
- [93] LAIB M., HUBERT D., MOSNIER - PUDAR H. « Special Issue 1: Résumés des communications de la réunion scientifique de la SFD et de la SFD ParamédicalP298 - Évolution du diabète de la mucoviscidose sous répaglinide ». *Diabetes Metab.* [En ligne]. 1 mars 2011. Vol. 37, n°1, p. A104. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70924-7](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70924-7) >
- [94] KESSLER L., BALTZINGER P. « Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge ». *Médecine Mal. Métaboliques* [En ligne]. septembre 2016. Vol. 10, n°5, p. 445-451. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(16\)30145-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(16)30145-6) >
- [95] BERTHÉLÉMY S. « Un patient se plaignant de reflux gastro-œsophagien ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. avril 2013. Vol. 52, n°525, p. 37-40. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.02.010> >
- [96] GINIÈS J.-L., BONNEMAINS C. « Stratégies de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adulte jeune atteint de mucoviscidose ». *Nutr. Clin. Métabolisme* [En ligne]. décembre 2005. Vol. 19, n°4, p. 254-259. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2005.09.003> >
- [97] MUNCK A., DRAY X. « Nutrition et mucoviscidose chez l'adulte ». *Nutr. Clin. Métabolisme* [En ligne]. décembre 2006. Vol. 20, n°4, p. 215-220. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2006.10.183> >

- [98] PRADIGNAC A., KAZMA C., ILIC J. « À qui et comment prescrire des compléments nutritionnels oraux à l'hôpital et à domicile ? ». *Nutr. Clin. Métabolisme* [En ligne]. février 2013. Vol. 27, n°1, p. 43-50. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2012.11.004> >
- [99] MUNCK A. « Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel ». *Nutr. Clin. Métabolisme* [En ligne]. février 2014. Vol. 28, n°1, p. 12-16. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2013.10.002> >
- [100] ANAES SERVICE RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. *Soins et surveillance des abords digestifs pour l'alimentation entérale chez l'adulte en hospitalisation et à domicile* [En ligne]. 2000. Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/abdig.pdf> > (consulté le 16 octobre 2016)
- [101] BRAUN C., BACCHETTA J., REIX P. « Maladie osseuse liée à la mucoviscidose : mise au point ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. août 2016. Vol. 23, n°8, p. 857-866. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.05.001> >
- [102] SERMET-GAUDELUS I., NOVE-JOSSERAND R., LOEILLE G.-A., DACREMONT G., SOUBERBIELLE J.-C., FRITSCH J., LAURANS M., MOULIN P., CORTET B., SALLES J.-P., GINIES J.-L., GUILLOT M., PEREZ-MARTIN S., RUIZ J.-C., MONTAGNE V., COHEN-SOLAL M., CORMIER C., GARABÉDIAN M., MALLET E. « Recommandations pour la prise en charge de la déminéralisation osseuse dans la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. mars 2008. Vol. 15, n°3, p. 301-312. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2007.12.003> >
- [103] BIANCHI M. L., COLOMBO C., ASSAEL B. M., DUBINI A., LOMBARDO M., QUATTRUCCI S., BELLA S., COLLURA M., MESSORE B., RAIA V., POLI F., BINI R., ALBANESE C. V., ROSE V. D., COSTANTINI D., ROMANO G., PUSTORINO E., MAGAZZÙ G., BERTASI S., LUCIDI V., TRAVERSO G., CORUZZO A., GRZEJDZIAK A. D. « Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate ». *Lancet Respir. Med.* [En ligne]. 1 juillet 2013. Vol. 1, n°5, p. 377-385. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70064-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70064-X) >
- [104] CONWELL L. S., CHANG A. B. « Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. » *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 3,.
- [105] IORDACHE L., GAUDELUS J., HUBERT D., LAUNAY O. « Vaccination des patients atteints de mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. mai 2012. Vol. 19, Supplément 1, p. S36-S39. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(12\)71108-9](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(12)71108-9) >
- [106] INPES. *Calendrier des vaccinations 2016* [En ligne]. Disponible sur : < <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1175.pdf> > (consulté le 11 août 2016)
- [107] MUNCK A. « Mucoviscidose : nouvelles thérapies ciblant les mutations du gène CFTR ». *Rev. Mal. Respir. Actual.* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 5, n°8, p. 681-685. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(13\)70482-8](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(13)70482-8) >
- [108] DURUPT S., MAZUR S., REIX P. « La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. février 2016. Vol. 72, n°1, p. 77-86. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.11.008> >

- [109]SERMET-GAUDELUS I., BOECK K. D., CASIMIR G. J., VERMEULEN F., LEAL T., MOGENET A., ROUSSEL D., FRITSCH J., HANSSSENS L., HIRAWAT S., MILLER N. L., CONSTANTINE S., REHA A., AJAYI T., ELFRING G. L., MILLER L. L. « Ataluren (PTC124) Induces Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Expression and Activity in Children with Nonsense Mutation Cystic Fibrosis ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [En ligne]. 15 novembre 2010. Vol. 182, n°10, p. 1262-1272. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0137OC> >
- [110]EITANKEREM, KONSTAN M. W., DE BOECK K., ACCURSO F. J., SERMET-GAUDELUS I., WILSCHANSKI M., ELBORN J. S., MELOTTI P., BRONSVELD I., FAJAC I., MALFROOT A., ROSENBLUTH D. B., WALKER P. A., MCCOLLEY S. A., KNOOP C., QUATTRUCCI S., RIETSCHEL E., ZEITLIN P. L., BARTH J., ELFRING G. L., WELCH E. M., BRANSTROM A., SPIEGEL R. J., PELTZ S. W., AJAYI T., ROWE S. M. « A randomized placebo-controlled trial of ataluren for the treatment of nonsense mutation cystic fibrosis ». *Lancet Respir. Med.* [En ligne]. juillet 2014. Vol. 2, n°7, p. 539-547. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70100-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70100-6) >
- [111]RAMSEY B. W., DAVIES J., MCELVANEY N. G., TULLIS E., BELL S. C., DŘEVÍNEK P., GRIESE M., MCKONE E. F., WAINWRIGHT C. E., KONSTAN M. W., MOSS R., RATJEN F., SERMET-GAUDELUS I., ROWE S. M., DONG Q., RODRIGUEZ S., YEN K., ORDOÑEZ C., ELBORN J. S., VX08-770-102 STUDY GROUP. « A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 3 novembre 2011. Vol. 365, n°18, p. 1663-1672. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185> >
- [112]MONNERET C. « À propos des ivacaftor, bédaquiline, florbétapir F18 et propranolol ». *Ann. Pharm. Fr.* [En ligne]. juillet 2014. Vol. 72, n°4, p. 229-237. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2014.03.001> >
- [113]DIRECTION DE L'ÉVALUATION MÉDICALE, ÉCONOMIQUE ET DE SANTÉ PUBLIQUE. *Commission de la transparence KALYDECO 50 et 75mg* [En ligne]. [s.l.] : Haute autorité de santé, 2016. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14863_KALYDECO_PIC_INS_Avis2_CT14863.pdf > (consulté le 21 octobre 2016)
- [114]BETHESDA C. F. F. 6931 A. R. 2ND FLOOR, 800-344-4823 M. 20814 301-951-4422. « Drug Development Pipeline ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.cff.org/Trials/Pipeline> > (consulté le 7 octobre 2016)
- [115]WAINWRIGHT C. E., ELBORN J. S., RAMSEY B. W., MARIGOWDA G., HUANG X., CIPOLLI M., COLOMBO C., DAVIES J. C., DE BOECK K., FLUME P. A., KONSTAN M. W., MCCOLLEY S. A., MCCOY K., MCKONE E. F., MUNCK A., RATJEN F., ROWE S. M., WALTZ D., BOYLE M. P. « Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR ». *N. Engl. J. Med.* 16 juillet 2015. Vol. 373, n°3, p. 220-231.
- [116]M J.-M. « A-t-on trouvé le traitement définitif de la mucoviscidose ? ». *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. septembre 2015. Vol. 2015, n°475, p. 19. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(15\)30233-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)30233-1) >
- [117]D. Y.-M. « Mucoviscidose : ATU française Orkambi® ». *Option/Bio* [En ligne]. décembre 2015. Vol. 26, n°536, p. 8. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(16\)30014-9](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(16)30014-9) >

- [118] « Search of: vx-661 - List Results - ClinicalTrials.gov ». In : *Clin. Trials* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vx-661&Search=Search> > (consulté le 20 octobre 2016)
- [119] HUBERT D., BUI S., MARGUET C., COLOMB-JUNG V., MURRIS-ESPIN M., CORVOL H., MUNCK A. « Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.11.010> > (consulté le 5 mars 2016)
- [120] CORVOL H., TAYTARD J., TABARY O., LE ROUZIC P., GUILLOT L., CLEMENT A. « Les enjeux de la médecine personnalisée appliquée à la mucoviscidose ». *Arch. Pédiatrie* [En ligne]. juillet 2015. Vol. 22, n°7, p. 778-786. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.04.015> >
- [121] REYCHLER G., FOURÉ H. « Kinésithérapie et mucoviscidose ». *Reychler G Roeseler J Delguste P Kinésithérapie Respir. Elsevier Masson*. 2007. p. 157–66.
- [122] VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE. *La kinésithérapie* [En ligne]. 2011. Disponible sur : < http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide_kinesitherapie_2011.pdf >
- [123] DELAUNAY J.-P. « Kinésithérapie respiratoire chez l'enfant atteint de mucoviscidose ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 31 mai 2005. Vol. 8, n°3, p. 182-190.
- [124] STORNI V. « Place de la kinésithérapie respiratoire chez le nourrisson dépisté ». *Datarevues0761842500202-C2189* [En ligne]. 16 avril 2008. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/en/article/143534> > (consulté le 24 octobre 2016)
- [125] POSTIAUX G. « Des techniques expiratoires lentes pour l'épuration des voies aériennes distales ». In : *Ann. Kinésithérapie* [En ligne]. [s.l.] : Masson, 1997. p. 166–177. Disponible sur : < http://postiaux.com/pdf/des_techniques_expiratoires_lentes.pdf > (consulté le 27 octobre 2016)
- [126] REYCHLER G., COPPENS T., LEONARD A., PALEM A., LEBECQUE P. « Mucoviscidose : les techniques instrumentales de désencombrement des voies aériennes ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. février 2012. Vol. 29, n°2, p. 128-137. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.11.013> >
- [127] MORISSE PRADIER H., SÉNÉCHAL A., PHILIT F., TRONC F., MAURY J.-M., GRIMA R., FLAMENS C., PAULUS S., NEIDECKER J., MORNEX J.-F. « Indications de la transplantation pulmonaire : sélection des candidats, critères d'inscription en liste d'attente, choix du type d'intervention ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. février 2016. Vol. 72, n°1, p. 87-94. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.11.003> >
- [128] KANAAN R. « Indications et contre-indications à la greffe pulmonaire : sélection du receveur ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. février 2010. Vol. 67, n°1, p. 5-14. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2010.12.003> >
- [129] REYNAUD-GAUBERT M., BONIFACE S., MÉTIVIER A.-C., KESSLER R. « Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients adulte ? Indications, critères de sélection, préparation à la greffe ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 25, n°10, p. 1251-1259. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)75090-3](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(08)75090-3) >

- [130] KANAAN R. *Pré-greffe pulmonaire dans la mucoviscidose : bilan et préparation* [En ligne]. 12 décembre 2014. Disponible sur : < http://des-pneumo.org/s/IMG/pdf/DES_12.12.14_R_Kanaan_Bilan_et_preparation_pre-transplantation_pulmonaire.pdf >
- [131] PHILIPPE B., DROMER C., MORNEX J.-F., VELLY J.-F., STERN M. « Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients ? : Critères d'inscription en liste d'attente : mucoviscidose, HTAP et maladies systémiques (sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, lymphangioleiomyomatose et connectivites) ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. avril 2009. Vol. 26, n°4, p. 423-435. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(09\)74047-1](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(09)74047-1) >
- [132] BOUSSAUD V. « Prise en charge postopératoire précoce et traitement immunosuppresseur dans la greffe pulmonaire ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. février 2010. Vol. 67, n°1, p. 21-27. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2010.12.005> >
- [133] MAL H. « Transplantation pulmonaire ». *EMC - Médecine* [En ligne]. décembre 2004. Vol. 1, n°6, p. 547-554. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.emcmed.2003.10.007> >
- [134] PRÉVOTAT A., DENIS F., LEROY S., GARET M., WEMEAU-STERVINO L., PEREZ T., HALM A.-M., WALLAERT B. « Activité physique quotidienne de patients adultes atteints de mucoviscidose ». *Rev. Pneumol. Clin.* [En ligne]. février 2013. Vol. 69, n°1, p. 3-9. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2012.11.006> >
- [135] RAMEL S., LE PAGE P., PEREZ N., LEJOSNE C., RAULT G. « Modalités pratiques d'un séjour en secteur de réhabilitation respiratoire spécialisé du patient atteint de mucoviscidose (CF) ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. 1 juin 2005. Vol. 22, n°3, p. 544-545. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(05\)85601-3](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(05)85601-3) >
- [136] DUBERN B. « Activité physique en pédiatrie ». *Nutr. Clin. Métabolisme* [En ligne]. décembre 2014. Vol. 28, n°4, p. 259-262. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2014.09.002> >
- [137] BURGEL P.-R. « Activité physique et mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 27, n°4, p. 287-288. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.03.021> >
- [138] KARILA C., RAVILLY S., GAUTHIER R., TARDIF C., NEVEU H., MAIRE J., RAMEL S., CRACOWSKI C., LEGALLAIS P., FOURE H., HALM A.-M., SAUGIER J., BORDAS G., LOIRE N., KIRSZENBAUM M., DASSONVILLE J., MELY L., WUYAM B., GIOVANNETTI P., OUKSEL H., ELLAFFI M., DENJEAN A. « Activité physique et réentraînement à l'effort du patient atteint de mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 27, n°4, p. 301-313. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.02.012> >
- [139] « Actualités profession ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. septembre 2016. Vol. 55, n°558, p. 6. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.08.002> >

Table des annexes

Annexe 1. Principaux antibiotiques antistaphylocociques utilisés dans la mucoviscidose .	125
Annexe 1.1. Par voie orale	125
Annexe 1.2. Par voie parentérale	125
Annexe 2. Principaux antibiotiques utilisés dans l'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126
Annexe 2.1. Per os	126
Annexe 2.2. Par voie intraveineuse	126
Annexe 3. Ordonnance de médicaments, de produits ou prestations d'exception	127

Annexe 1. Principaux antibiotiques antistaphylococques utilisés dans la mucoviscidose

Annexe 1.1. Par voie orale

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nbre de prises par jour	Conformité à l'AMM*
Acide fusidique en association (cf. texte)	30 à 60 (E)** Maxi 1 500 mg/j 1 000 à 1 500 mg/j (A)	2 à 3	=
Amoxicilline + acide clavulanique	80 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Céfalexine	50 (E) 100 (A)	3	>
Ciprofloxacine	30 (E) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Erythromycine	50 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j	2	=
Minocycline	4 (si âge > 8 ans) 100 à 200 mg/j (A)	2	=
Oxacilline, cloxacilline	100 à 150	3 à 4	>
Pristinamycine	50 (E) (A) Maxi 4 000 mg/j	2	=
Rifampicine en association (cf. texte)	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=

* AMM : Autorisation de mise sur le marché ; = : Posologie conforme à celle de l'AMM ; > : Posologie supérieure à celle de l'AMM.

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

Annexe 1.2. Par voie parentérale

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nbre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Amikacine	20 à 30 maxi 20 mg kg ⁻¹ j ⁻¹ (A) Dose totale cumulée < 15g	1 à 3	>
Amoxicilline + acide clavulanique	200 (E) 2 à 12 g/j (A) Maxi 1 200 mg acide clav /j et 200 mg/injection (A)	3 à 4	=
Ciprofloxacine	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j (> 18 ans)	2	=
Oxacilline	300	3 à 4	>
Rifampicine	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=
Teicoplanine	20	1 à 2	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Vancomycine	40 (E) 2 000 mg/j (A)	4	=

Annexe 2. Principaux antibiotiques utilisés dans l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Annexe 2.1. Per os

Nom	Posologie proposée	Nbre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	40 mg kg ⁻¹ j ⁻¹ (E) 1 à 1,5 g/j (A) Maxi 1500 mg/j (E) (A)	2	=
Azithromycine (hors AMM chez l'enfant)	250 à 500 mg/j	1	> (voir texte)

Annexe 2.2. Par voie intraveineuse

Nom	Posologie proposée en mg kg ⁻¹ j ⁻¹	Nbre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Ticarcilline (± acide clavulanique)	250 (E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A) (Maxi 20 kg/j acide clav (E) Maxi 1200 mg/j acide clav (A))	3 à 4	= (A) > (E)
Pipéracilline (± tazobactam ; AMM si âge >12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4	=
Ceftazidime	200–250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue (dose de charge)	>
Aztréonam (AMM chez l'adulte)	150–200 Maxi 12 g/j	3	>
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3	>
Meropenem (indication hors AMM chez l'enfant)	120 à 160 Maxi 6 g/j	3 à 4	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Amikacine	20–30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5g	1 à 3	>
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Colistine	0,1–0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3	>

Annexe 3. Ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

cerfa
n° 12708*02

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assurée(s) (voir notice au verso de volet 1)

personne recevant les soins (le ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom
nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (surnom) et s'il y a lieu

nombre d'inscriptions : **1**

date de naissance :

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom
nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (surnom) et s'il y a lieu

nombre d'inscriptions :

adresse de l'assuré(e) :

1 Informations patient
Nom, prénoms, date de naissance
Taille et poids (si nécessaire)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom :

raison sociale :

adresse :

numéro d'identification :

numéro de structure :

numéro de téléphone :

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

si il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration :

si il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie :

3

durée de traitement, le cas échéant :

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle date :

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient sus-cité est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé.
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescripteur initial par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement :

date : signature du prescripteur :

2 Informations prescripteur
Nom, prénoms, qualité
Titre ou spécialité (le cas échéant)
Numéro d'identification (Adeli ou RPPS)
Nom de l'établissement ou du service de santé (pour PH ou PIH)
Adresse professionnelle, coordonnées téléphoniques, adresse électronique)

3 Informations prescription
Dénomination médicament ou dénomination commune (DC), posologie et mode d'emploi,
durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement
Nombre de renouvellements de la prescription (le cas échéant)
Conditions de prise en charge
Date de la prochaine consultation (le cas échéant)
Date de rédaction de l'ordonnance, signature du prescripteur

Table des figures

Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département en 2013 [6]	14
Figure 2 : Transmission de la mucoviscidose chez un couple hétérozygote [11]	15
Figure 3 : Structure de la protéine CFTR [12]	16
Figure 4 : Expression de la protéine CFTR selon la classe de mutation [16]	18
Figure 5 : Algorithme du dépistage prénatal de la mucoviscidose [20].....	25
Figure 6 : Importance des bactéries par classes d'âges [6]	33
Figure 7 : Stratégie du choix des bêta-lactamines dans l'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [61].....	43
Figure 8 : Principe de fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique [74]	49
Figure 9 : Description d'un nébuliseur ultrasonique simple (A) et avec une chambre de refroidissement (B) [74]	50
Figure 10 : Description d'un nébuliseur à tamis statique [74].....	51
Figure 11 : Exemples de chambres d'inhalation : Aerochamber plus (orange = 0-18 mois, jaune = 1 à 5 ans et bleu = 5 ans et plus), Vortex, Idehaler [62]	52
Figure 12 : Système Autohaler® [77].....	53
Figure 13 : Exemples d'inhalateurs de poudre sèche (A : Diskus®, B : Novolizer®, C : Turbuhaler®, D : Aerolizer®)	54
Figure 14 : Produits administrés en aérosolthérapie, par classe d'âge [6]	55
Figure 15 : Nébuliseur Altera [81]	56
Figure 16 : Le système Podhaler (à gauche) et le nébuliseur Pari LC Plus (à droite) [81]....	58
Figure 17 : Thérapeutiques à visée digestive par classe d'âge [6].....	66
Figure 18 : KALYDECO® [62]	83
Figure 19 : ORKAMBI® [62]	85
Figure 20 : The Vest [121]	90
Figure 21 : Description schématique du PEP masque [126].....	91
Figure 22 : Flutter [126]	92
Figure 23 : Les différentes étapes avant une transplantation pulmonaire [129].....	97

Table des tableaux

Tableau 1 : Organes atteints et pourcentage de patient touchés [5]	26
Tableau 2 : Répartition des germes chez les patients atteints de la mucoviscidose en France en 2014 [4]	30
Tableau 3 : Liste des corticoïdes inhalés disponibles en France [62].....	62
Tableau 4 : Posologie recommandée pour les extraits pancréatiques chez les patients atteints de mucoviscidose [63] [52]	67
Tableau 5 : Liste non exhaustive de spécialités contenant les vitamines A, D, E et K [62]....	68
Tableau 6 : Insulines et analogues injectables commercialisés en France [62]	70
Tableau 7 : Recommandations françaises pour la prise en charge de la maladie osseuse dans la mucoviscidose [101]	76
Tableau 8 : Liste des vaccins commercialisés en France utilisés chez les patients atteints de la mucoviscidose [62]	77
Tableau 9 : Contre-indications relatives et absolues à la greffe pulmonaire [128].....	99
Tableau 10 : Bilan pré-greffe pulmonaire standard [128]	100

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

**Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge
symptomatique aux nouvelles thérapeutiques**

Résumé :

La mucoviscidose fait partie des maladies génétiques les plus fréquentes en France. Son dépistage est systématique en France depuis 2002. Elle se transmet de manière autosomique récessive. Elle est due à la mutation d'un gène codant pour une protéine nommée CFTR. Le dysfonctionnement de cette protéine rend le mucus plus visqueux et plus abondant. La mucoviscidose touche essentiellement l'appareil respiratoire et digestif. Le traitement de cette maladie est complexe, chronophage et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. Le traitement est essentiellement symptomatique mais depuis peu des traitements agissant directement sur la protéine défectueuse sont disponibles (KALYDECO®, ORKAMBI®). La kinésithérapie et l'activité physique participe activement à la prise en charge de la maladie et à l'amélioration de la qualité de vie du patient. En cas de fortes dégradations de la fonction respiratoire le dernier recours est la transplantation pulmonaire. Le pharmacien d'officine a un rôle dans l'accompagnement du patient.

Mots-clés : Mucoviscidose, traitements, CFTR, nouvelles thérapeutiques, KALYDECO®, ORKAMBI®

Abstract :

Cystic fibrosis is one of the most common genetic diseases in France. It has been systematically screened in France since 2002. It is an autosomal recessive disease due to the mutation of a gene coding for a protein called CFTR. The dysfunction of this protein makes the mucus more viscous and more abundant. Cystic fibrosis mainly affects the respiratory and digestive systems. The treatment of this disease is complex, time consuming and requires multidisciplinary care. The treatment is essentially symptomatic but recently treatments acting directly on the defective protein are available (KALYDECO®, ORKAMBI®). Physiotherapy and physical activity are active participants in the management of the disease and in improving the quality of life of the patient. In the case of severe degradation of respiratory function, the last resort is pulmonary transplantation. The pharmacist has a role in accompaniment of the patient.

Keywords : Cystic fibrosis, treatment, CFTR, new medicines, KALYDECO®, ORKAMBI®