

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 28 mars 2017
par

Penven Corentin

né le 3 janvier 1992 à Châteauroux

**Suivi de patients atteints de mucoviscidose :
création d'un outil pour l'équipe officinale.**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Luc Duroux

M^{me} Christelle Pouget, Maître de Conférences

M. Fabrice Lachatre, Docteur en Pharmacie

Président

Directeur

Juge





Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 28 mars 2017
par

Penven Corentin

né le 3 janvier 1992 à Châteauroux

**Suivi de patients atteints de mucoviscidose :
création d'un outil pour l'équipe officinale.**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Luc Duroux
M^{me} Christelle Pouget, Maître de Conférences
M. Fabrice Lachatre, Docteur en Pharmacie

Président
Directeur
Juge

Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
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	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	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
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	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

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 Monsieur Duroux, doyen de la faculté de pharmacie de Limoges, pour me faire l'honneur d'être mon président de jury.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements.

A Madame Pouget, ma directrice de thèse, maître de conférence en chimie organique et thérapeutique à la faculté de Limoges. Merci pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à ma thèse.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements et toute mon estime pour le travail réalisé ensemble.

A Monsieur Lachatre, pharmacien titulaire à Saint Gaultier dans l'Indre.

Pour votre aimable lecture et votre présence dans le jury.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements.

A ma famille pour l'écoute, la patience, le soutien et les relectures lors de l'écriture de ma thèse, un grand merci.

A toute l'équipe officinale de la pharmacie Lachatre pour l'écoute et l'aide apportée à la réalisation de ma thèse, je tiens à vous remercier.

A tous mes amis de faculté, Amandine, Benjamin, Elise, Pierre, Pierre-jean, Sébastien, Tiphaine un grand merci pour ces années de faculté qui resteront inoubliables.

Et merci à tout ceux que j'ai pu oublier.

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. Généralités sur la mucoviscidose	14
1.1.1. Définition et symptomatologie	14
1.1.2. Etiologie de la mucoviscidose	14
1.1.2.1. Le gène CFTR.....	14
1.1.2.2. La protéine CFTR.....	14
1.1.2.3. Les différentes mutations	15
1.1.3. Transmission et épidémiologie.....	17
1.1.3.1. Transmission	17
1.1.3.2. Épidémiologie.....	18
1.1.4. Dépistage et diagnostic de la mucoviscidose.....	19
1.1.4.1. Dépistage néonatal	19
1.1.4.2. Dépistage prénatal	21
1.1.4.3. Dépistage à l'âge adulte	22
1.2. Symptomatologie de la maladie	22
1.2.1. Atteinte respiratoire	22
1.2.1.1. Physiologie des voies aériennes	23
1.2.1.2. Physiopathologie des voies aériennes	23
1.2.1.3. Inflammation des voies aériennes.....	24
1.2.1.4. Symptomatologie des voies respiratoires.....	25
1.2.2. Atteinte digestive	28
1.2.2.1. Physiopathologie	28
1.2.2.2. Troubles pancréatiques	29
1.2.2.3. Troubles du tube digestif.....	32
1.2.3. Atteintes hépatiques.....	36
1.2.3.1. Physiologie	36
1.2.3.2. Symptomatologie	36
1.2.4. Autres pathologies gastro-entérologiques.....	38
1.2.5. Autres atteintes	40
1.2.5.1. Atteinte ORL.....	40
1.2.5.2. Polypose naso-sinusienne	41
1.2.5.3. Atteinte des sinus	41
1.2.5.4. Atteinte de l'appareil reproducteur	41
1.2.5.5. Diabète	42
1.2.5.6. Ostéoporose.....	43
1.2.5.5. Troubles cardiaques	43
2. Thérapeutique de la mucoviscidose.....	44
2.1. Prise en charge respiratoire : traitement de l'encombrement bronchique.....	45
2.1.1. Kinésithérapie.....	45
2.1.2. Traitement médicamenteux.....	47
2.1.2.1. Dispositifs permettant une administration locale des médicaments à visée respiratoire	47
2.1.2.2. Fluidifiants	49
2.1.2.3. Antibiothérapie	50
2.1.2.4. Traitements associés non systématiques	58
2.1.3. Oxygénothérapie	60
2.2. Prise en charge de la sphère digestive	61
2.2.1. Traitement des troubles pancréatiques	61
2.2.1.1. Insuffisance pancréatique exocrine.....	61
2.2.1.2. Diabète	61
2.2.2. Reflux gastro-œsophagien	62
2.2.3. Troubles hépatobiliaires	62

2.2.4. Correction des troubles nutritionnels.....	62
2.3. Thérapeutiques visant le gène CFTR ou la protéine CFTR.....	63
2.3.1. Thérapeutique visant le gène CFTR.....	63
2.3.2. Thérapeutique visant la protéine CFTR.....	64
2.3.2.1. Ivacaftor (Kalydeco®).....	64
2.3.2.2. Ivacaftor et lumacaftor.....	64
2.4. Greffe.....	65
2.5. Éducation thérapeutique.....	65
2.5.1. Mise œuvre de mesures d'hygiène dans la mucoviscidose.....	65
2.5.2. Mise en œuvre d'une vaccination efficace.....	66
2.5.3. Modes de vie.....	66
2.5.4. Observance.....	66
3. Création d'une fiche pour l'équipe officinale.....	67
3.1. Questionnaire.....	67
3.1.1. But du questionnaire.....	67
3.1.2. Éléments du questionnaire.....	67
3.1.3. Rôle des différentes parties du questionnaire.....	68
3.1.4. Officines interrogées.....	68
3.2. Réponses au questionnaire.....	69
3.2.1. Première question.....	69
3.2.2. Deuxième question.....	69
3.2.3. Troisième question.....	70
3.2.4. Quatrième question.....	71
3.2.5. Cinquième question.....	72
3.2.6. Sixième question.....	72
3.3. Création de la fiche.....	73
3.3.1. Idée de base.....	73
3.3.2. Elaboration de la fiche.....	73
Conclusion.....	79
Références bibliographiques.....	80

Liste des abréviations :

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

ADN : Acide désoxyribonucléique

AJR : Apports journaliers recommandés

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Aide médicale à la procréation

AMPc : Adénosine Mono Phosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

cDNA : Complementary DNA

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CRCM : Centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose

CV : Capacité vitale

Enfant CF : Enfant cystic fibrosis : patient atteint de la mucoviscidose

ELPr : Expiration lente prolongée

FDA : Food and Drug Administration

HPGO : Hyperglycémie provoquée per os

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PA : *Pseudomonas.aeruginosa*

Patient CF : Patient cystic fibrosis : patient atteint de la mucoviscidose

PEP : Pression expiratoire positive

PNN : Polynucléaire neutrophile

Protéine ABC : ATP-Binding Cassette

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SA : *Staphylococcus aureus*

SARM : Souches résistantes à la méticilline

SASM : Souches sensibles à la méticilline

SOID : Syndrome d'occlusion intestinale distale

SSH : Sérum salé hypertonique

TIR : Trypsine immuno-réactive

VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde

UL : Unité lipase

Introduction

La mucoviscidose (ou fibrose kystique du pancréas) est une maladie d'origine génétique, la plus fréquente dans la population nord européenne. Elle est potentiellement grave dès l'enfance, dans les populations d'origine caucasienne. Cette maladie est évoquée pour la première fois au Moyen-âge, par des médecins qui remarquent que les enfants dont la peau possède une saveur salée, ne vivent pas longtemps. En 1936, une thèse dirigée par le professeur Guido Fanconi, pédiatre suisse, expose une relation entre la maladie cœliaque, la fibrose kystique du pancréas et une dilatation des bronches ; il s'agit d'une des premières descriptions de la mucoviscidose. Mais ce n'est que dans les années 1940 que l'appellation « mucoviscidose » fait son apparition en France à partir du terme « mucus » et « visqueux ». En effet, la maladie est due à une diffusion généralisée d'un mucus visqueux. En 1946, l'origine génétique de la maladie est établie grâce aux travaux d'Andersen et de Hodges : la mucoviscidose résulte d'une mutation autosomique récessive. En 1953, est mis en évidence un excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants atteints ; cette découverte précède d'énormes progrès dans la compréhension de la mucoviscidose et dans sa prise en charge, avec notamment la découverte du gène responsable de la pathologie en 1989.

La création des CRCM (Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose) depuis une quinzaine d'années et le dépistage systématique des nouveaux nés à partir de 2002 ont permis une prise en charge plus précoce augmentant l'espérance de vie des malades ainsi que leur qualité de vie.

Néanmoins, la mucoviscidose est une pathologie complexe qui requiert une prise en charge globale et qui reste très invalidante pour les patients. La surinfection broncho-pulmonaire représente le problème majeur de cette maladie. Elle est pratiquement constante au cours de la mucoviscidose et est caractérisée par des exacerbations aiguës intercurrentes ayant pour conséquence une détérioration des fonctions respiratoires. Les traitements, exclusivement symptomatiques, sont lourds, impliquant de nombreux antibiotiques pour lutter contre les infections respiratoires.

La première partie de cette thèse décrit la mucoviscidose en insistant sur la symptomatologie car cette pathologie touche de nombreux organes alors que dans l'esprit du public, la mucoviscidose est souvent associée à une maladie respiratoire seulement. La deuxième partie traite de la thérapeutique sachant que la prise en charge de la pathologie

est pluridisciplinaire et multifactorielle. De nombreux acteurs de santé tels que médecins, kinésithérapeutes, nutritionnistes sont impliqués tout comme les pharmaciens qui ont un rôle important dans la délivrance des nombreux médicaments prescrits. Or, la mucoviscidose reste une maladie rare donc une prise en charge adaptée de tels patients n'est pas si évidente.

Aussi, le but de ce travail, développé dans la troisième partie, est la création d'un objet pour aider le pharmacien d'officine dans sa délivrance des thérapeutiques de la mucoviscidose, en lui permettant une meilleure compréhension de la pathologie et des particularités de ces médications, et donc de renforcer son rôle dans l'observance des patients. Cette aide prend la forme d'une fiche qui a été élaborée suite à des échanges avec les équipes officinales.

1. La mucoviscidose

1.1. Généralités sur la mucoviscidose

1.1.1. Définition et symptomatologie [1] [2]

La mucoviscidose est aussi appelée fibrose kystique du pancréas. Elle résulte d'une mutation du gène CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ce gène code pour une protéine CFTR présente au niveau de la membrane des cellules épithéliales et impliquée dans le transport des ions chlorure. Cette mutation provoque donc un dysfonctionnement des échanges épithéliaux des ions chlorure, entraînant une déshydratation des sécrétions.

La mucoviscidose existe sous différents degrés de gravité. La mucoviscidose touche les voies respiratoires et le tractus gastro-intestinal. L'atteinte bronchique est responsable de la majeure partie des décès.

Chez l'enfant, la courbe de poids reste souvent inférieure à la normale en dépit d'un appétit conséquent, accompagné de selles grasses et nauséabondes. Cette stéatorrhée est responsable de la perte de poids due à une diminution de l'absorption des graisses (et des vitamines A, D, E, K et oligoéléments).

1.1.2. Etiologie de la mucoviscidose [3] [4] [5]

1.1.2.1. Le gène CFTR

Le gène CFTR est un gène situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31). Composé de 27 exons et s'étendant sur 180 kb, ce gène code pour une protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés qui est un canal chlorure régulé par l'AMPc (Adénosine Mono Phosphate cyclique).

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

1.1.2.2. La protéine CFTR

Il s'agit d'une protéine ABC (ATP-Binding Cassette) qui est un canal transporteur fonctionnant grâce à l'énergie de l'ATP.

Son rôle est de transporter les ions chlorures vers l'extérieur de la cellule en échange d'ions bicarbonates. Cet échange règle le degré d'hydratation des sécrétions. Dans la mucoviscidose, les patients ont une déficience de cette protéine. Il en résulte une

déshydratation des sécrétions et du mucus qui va s'accumuler au niveau respiratoire obstruant les bronches, ainsi qu'au niveau pancréatique et hépatique.

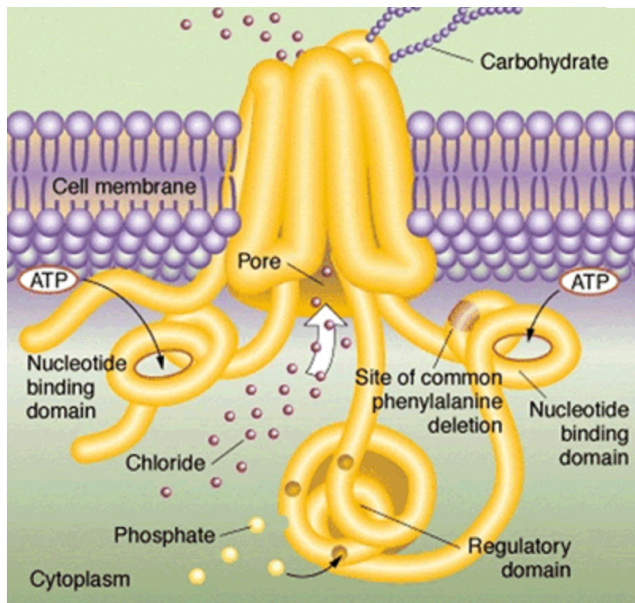


Figure 1 : Schéma de la protéine CFTR [3]

1.1.2.3. Les différentes mutations [4] [6]

Il existe plus de 1800 mutations référencées à ce jour dans le monde. En France, il y en a environ 300. La plus fréquente est la DF508 retrouvée dans 70% des cas, elle correspond à la perte d'une phénylalanine en position 508 dans la protéine CFTR. Il faut noter qu'il n'y a pas de relation entre le type de mutation et la gravité de l'atteinte pulmonaire. La fréquence des principales mutations responsables de la mucoviscidose en France est reportée en Annexe 1.

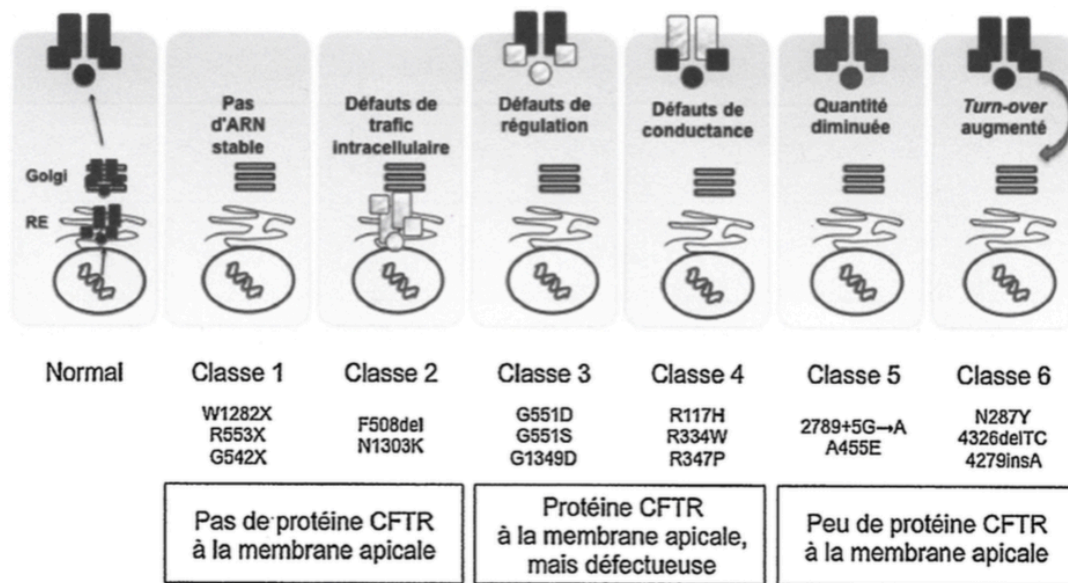


Figure 2 : Schéma des différentes mutations de CFTR possibles dans la mucoviscidose. [7]

Les différentes mutations sont répertoriées en 6 classes en fonction des défauts de la protéine CFTR :

- classe 1 : mutations de non-sens (G542X), d'épissage (621 + 1g T) et de micro-insertions ou délétions. Cela entraîne un décalage du cadre de lecture. Il en résulte une absence de production de la protéine CFTR.

- classe 2 : mutations qui jouent sur le processus de maturation cellulaire et/ou de trafic intracellulaire de la protéine provoquant ainsi un effet délétère sévère et une forte expression de la maladie. Il en résulte une dégradation prématurée de la protéine CFTR.

- classe 3 : mutations qui touchent les récepteurs à l'ATP (Adénosine triphosphate) présents sur la protéine CFTR. Celle-ci peut se fixer sur la membrane cellulaire mais le défaut de fixation de l'ATP entrave son fonctionnement.

- classe 4 : mutations qui diminuent le temps d'ouverture du canal ou modifient sa sélectivité aux ions.

- classe 5 : diminution de l'expression de la protéine CFTR à la surface des cellules. La protéine CFTR est normale mais son expression est quantitativement diminuée.

- classe 6 : la protéine CFTR est moins stable, son expression sur la membrane cellulaire est donc plus courte avec un renouvellement plus fréquent des protéines CFTR.

1.1.3. Transmission et épidémiologie

1.1.3.1. Transmission [4]

La mucoviscidose se transmet sur le mode autosomique récessif. La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives graves dans les populations caucasiennes. Cette maladie n'est pas liée au sexe et seuls les sujets ayant hérité de deux mutations (une provenant du père et l'autre de la mère) sont atteints de la maladie.

Le risque statistique pour chaque grossesse d'un couple de sujets sains hétérozygotes (c'est à dire possédant le défaut génétique sur un allèle) est le suivant :

- 1 chance sur 4 d'avoir un enfant indemne de la pathologie et non porteur.
- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose.
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant non atteint de la mucoviscidose mais hétérozygote pour une des mutations.

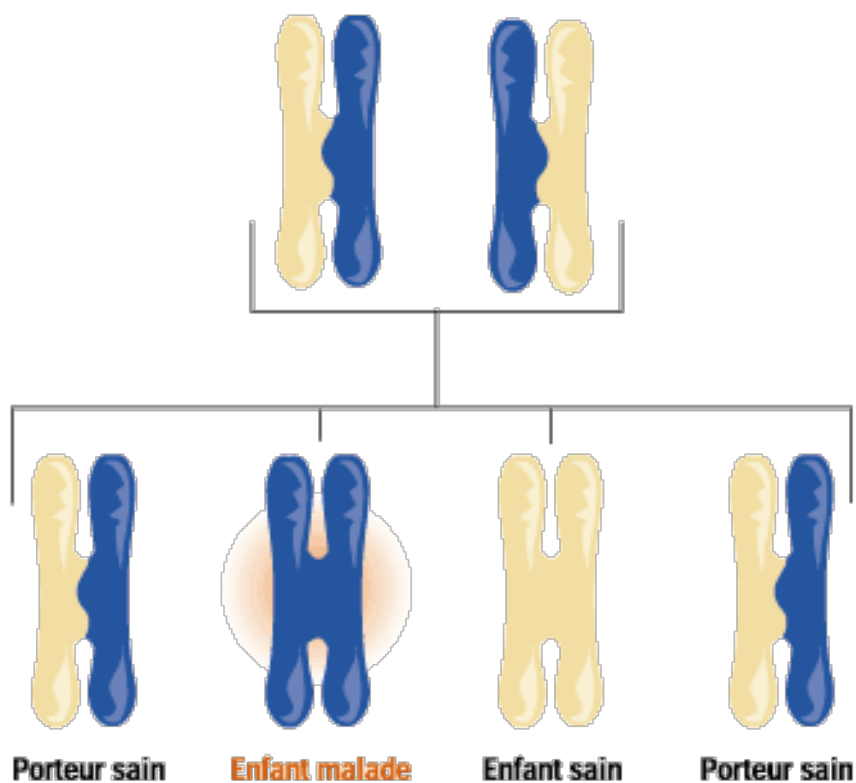


Figure 3 : Schéma de la transmission autosomique récessive [8]

1.1.3.2. Épidémiologie [4] [9]

La mucoviscidose est une maladie d'origine génétique très répandue dans la population européenne. Elle concerne environ 1 naissance sur 4000 et 1 personne sur 25 est un porteur sain (hétérozygote).

L'incidence varie selon les régions de 1/2 500 dans le nord-ouest à 1/10 000 dans le sud-est avec environ 2 millions de porteurs hétérozygotes en France.

En 2013, le registre français de la mucoviscidose estimait qu'il y avait 6275 patients pris en charge en France, par les CRCM ou dans des centres pédiatriques. Il est rapporté 53 décès en 2013 pour un âge moyen de 35 ans. A titre de comparaison, en 2004, il était référencé 60 décès pour un âge moyen de 23 ans. Cela montre les progrès réalisés dans le domaine du traitement de la mucoviscidose.

Les CRCM se trouvent en milieu hospitalier et rassemblent un grand nombre de professionnels de santé. Cette approche pluridisciplinaire est essentielle pour le fonctionnement de ces centres et le suivi des patients. Les CRCM assurent différentes missions comme la confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés, la définition de la stratégie thérapeutique, la coordination des soins.

Aujourd'hui, l'espérance de vie d'une personne atteinte de la mucoviscidose dépasse les 50 ans.

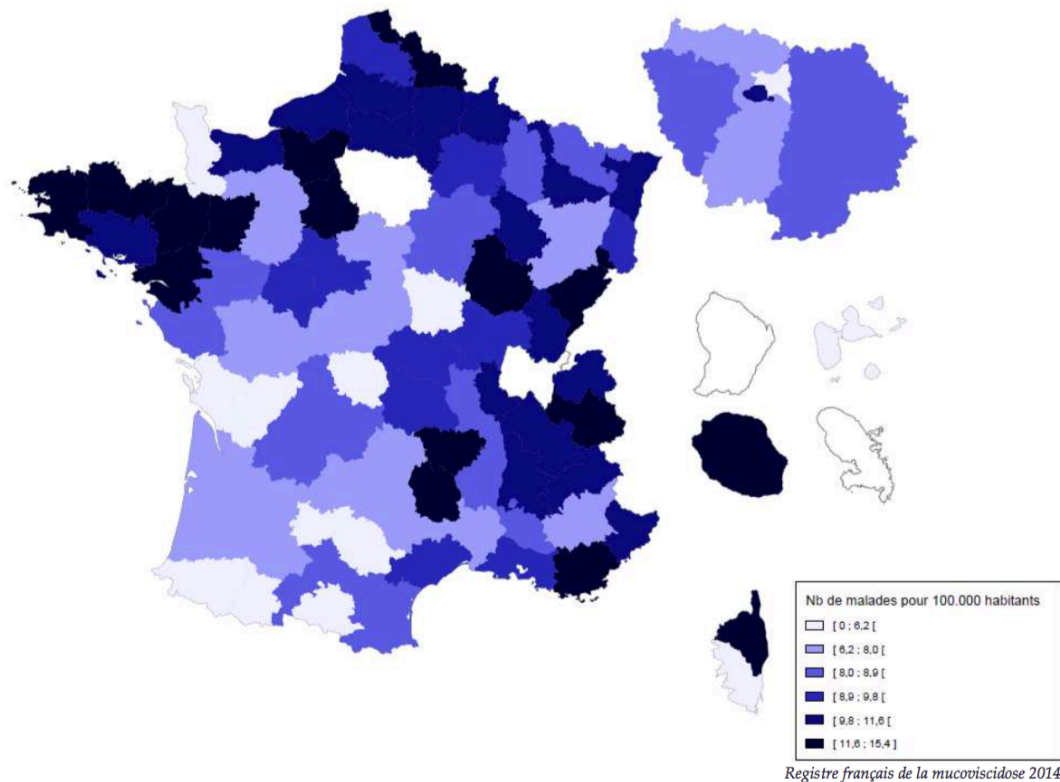


Figure 4: Prévalence de la mucoviscidose par département (en nombre de patients) [9]

1.1.4. Dépistage et diagnostic de la mucoviscidose [4]

Différents dépistages pouvant amener à poser un diagnostic de la mucoviscidose : le dépistage prénatal, le dépistage néonatal et le dépistage "à l'âge adulte". Ces dépistages peuvent être réalisés à la suite d'observations cliniques pouvant laisser suspecter une mucoviscidose.

1.1.4.1. Dépistage néonatal [3] [5] [9] [10]

Le dépistage néonatal est le test le plus fréquemment rencontré car il concerne tous les nouveaux nés depuis sa systématisation en avril 2002.

Ce test repose sur un dosage de marqueur sanguin (Trypsine immuno-réactive = TIR) suivi d'un test génétique qui détecte les mutations de CFTR les plus connues. Si ces deux points sont présents chez le nouveau-né, un test de la sueur est réalisé.

1.1.4.1.1. TIR (Trypsine immuno-réactive) [3] [5] [10]

La TIR est un ensemble de molécules apparentées à une enzyme pancréatique dont l'élévation dans le sang en cas de mucoviscidose a été mise en évidence dès 1979. Cette augmentation résulte d'une obstruction des canaux pancréatiques par amas de protéines *in utero* qui génère un « relargage » d'enzymes dans le sang.

Cette enzyme est mesurée par dosage sur une goutte de sang qui est prélevée au talon et qui est déposée sur un buvard. La valeur de TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose mais renseigne sur un risque probable d'atteinte par la pathologie.

Dans la pratique, le dosage de TIR est réalisé au troisième jour de vie (J3) ; si ce taux est supérieur ou égal à 55 µg/L, deux autres dosages sont réalisés. Si la moyenne de ces deux derniers dosages est supérieure ou égale à 65 µg/L, une recherche génétique est réalisée.

1.1.4.1.2. Recherche génétique [11]

La recherche génétique dans la mucoviscidose est réalisée avec des mallettes contenant des tests génétiques pour identifier 80 % des mutations connues de la mucoviscidose dans la population. Ce test nécessite en France, une autorisation parentale écrite.

S'il est retrouvé une ou deux mutations de CFTR, un test de la sueur est pratiqué afin de confirmer la présence ou non de la mucoviscidose.

Pour les patients chez qui aucune mutation n'est retrouvée alors qu'un taux de TIR supérieur ou égal à 100 µg/L à J3 est détecté, un nouveau dosage de TIR est effectué à J21. Si le taux est inférieur à 40 µg/L les recherches s'arrêtent là mais si le taux est supérieur à 40 µg/L, un test de la sueur est réalisé.

1.1.4.1.3. Test de la sueur [10]

Le test de la sueur est le test permettant de poser le diagnostic de mucoviscidose en France. Après stimulation de la sudation, la sueur est recueillie et la concentration d'ions chlorure est mesurée. Si le taux est inférieur à 40 mEq/L, la personne est indemne alors que s'il est supérieur à 60 mEq/L, la personne est malade ; pour un taux compris entre 40 et 60 mEq/L, l'examen doit être refait ou complété par des analyses génétiques et/ou des examens cliniques et/ou paracliniques comme la différence de potentiel nasal ou la « protéine associée à la pancréatite

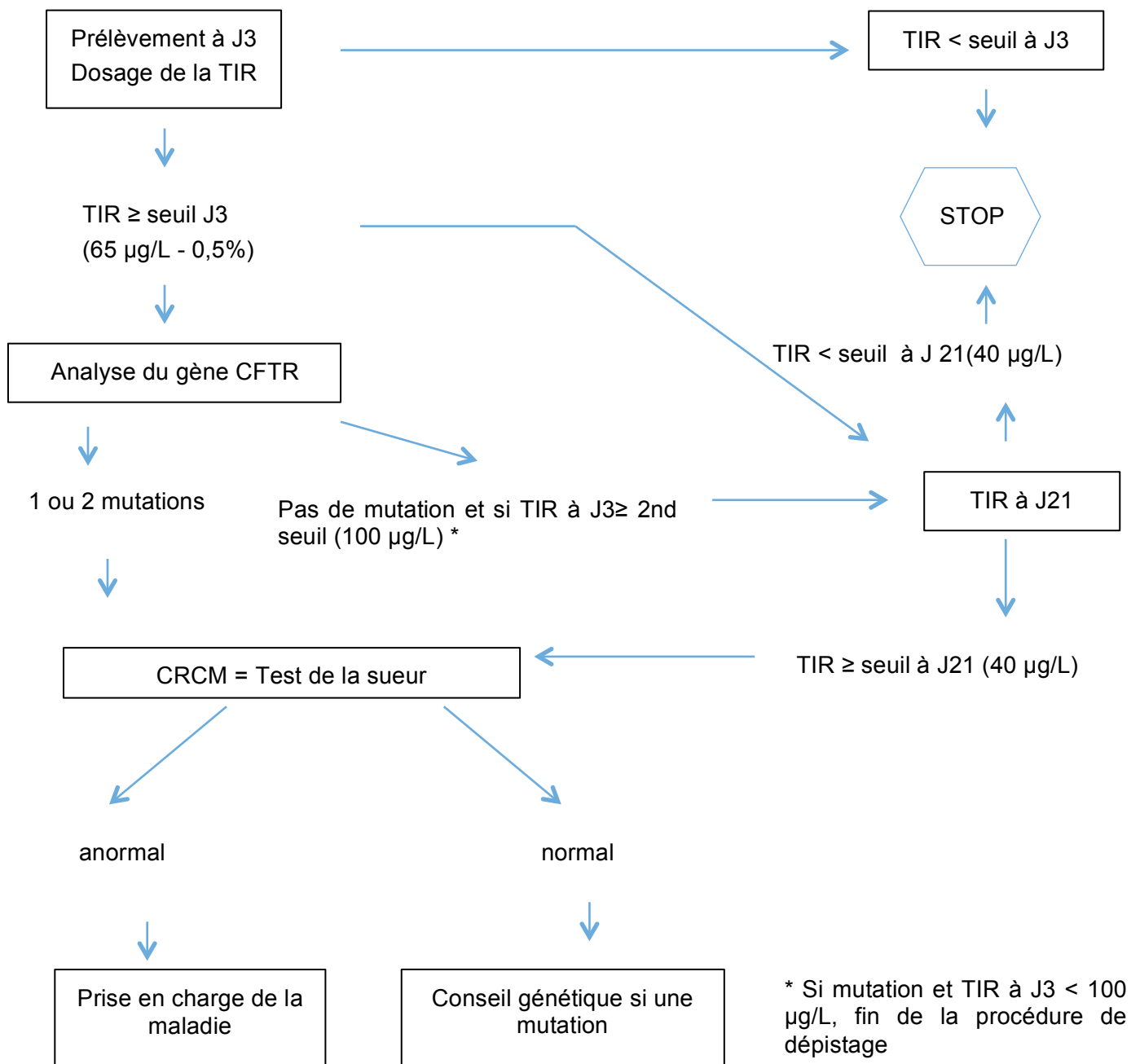


Figure 5 : Algorithme de dépistage de la mucoviscidose en France. [12]

1.1.4.2. Dépistage prénatal [4] [5] [13]

Le dépistage prénatal concerne les familles "à risque" pour prévenir la naissance d'un enfant atteint de mucoviscidose. Ces familles "à risque" sont les couples ayant déjà eu un

enfant atteint de mucoviscidose et/ou les couples où l'un des deux connaît son hétérozygotie.

Ce dépistage prénatal est réalisé selon le protocole suivant : au deuxième trimestre de la grossesse, une recherche de mutation F508del est réalisée.

Si le résultat est négatif, l'enfant à naître a très peu de risque d'être atteint de la mucoviscidose. Si le résultat est positif chez la mère, le père est alors testé pour la mutation F508del et d'autres mutations sur tout le gène CFTR.

Si le résultat est négatif, le risque d'avoir un enfant atteint est de 1 pour 3300 ; si le résultat est positif, le risque est de 1 sur 4. Le risque exprimé pour le résultat négatif résulte de mutations possibles non connues et de mutations non testées.

1.1.4.3. Dépistage à l'âge adulte

Avant la mise en place du dépistage systématique en 2002, la plupart des cas étaient mis en évidence avant l'âge de 1 an ou dans les premières années de vie. Des cas de mucoviscidose asymptomatique ont pu parfois être non diagnostiqués. Ces cas sont généralement découverts de façon fortuite avec des signes cliniques isolés se manifestant à l'âge adulte (infertilité par exemple).

Ce diagnostic est fait par le test de la sueur et/ou la mesure de potentiel nasal transépithélial et/ou la recherche génétique.

1.2. Symptomatologie de la maladie [14]

La mucoviscidose est une pathologie touchant de multiples organes, et présentant une expression différente selon les individus (avec le génotype) et selon leur âge.

1.2.1. Atteinte respiratoire [4]

Le poumon est sain à la naissance même s'il peut être retrouvé une possible accumulation de mucus dans les glandes sous muqueuses hypertrophiées et une hyperplasie des cellules à mucus au niveau de la trachée et des grosses bronches.

1.2.1.1. Physiologie des voies aériennes [3] [6]

Les muqueuses des bronches sont recouvertes d'un mucus formé de deux couches :

- une couche « sol » en contact avec les muqueuses et où baignent des cils vibratiles : elle est fluide et peu visqueuse car elle est majoritairement composée d'eau. Ce film liquidien se met en mouvement par l'action des cils vibratoires.

- une couche « gel » supportée par la phase « sol » : elle est riche en mucus donc elle est visqueuse et élastique ; elle se présente sous forme de plaques que propulsent les battements ciliaires

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

La régulation du volume de la phase "sol" s'opère par des échanges hydriques et électrolytiques à travers les cellules épithéliales. Cet équilibre résulte de processus de sécrétions et de réabsorption d'eau, de chlorure de sodium et d'autres ions. Ces sécrétions ont des rôles importants comme : assurer un pH favorable aux réactions enzymatiques au niveau digestif, maintenir les défenses pulmonaires en assurant un environnement sain.

1.2.1.2. Physiopathologie des voies aériennes [4]

La protéine CFTR est normalement située au niveau des membranes cytoplasmiques du pôle apical des cellules épithéliales mais aussi au niveau des membranes intracellulaires, du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi.

Au niveau des membranes cytoplasmiques, elle se comporte comme un canal chlorure de faible intensité AMPc (Adénosine Mono Phosphate cyclique) dépendant. La protéine participe au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et des qualités rhéologiques des sécrétions. Elle joue aussi un rôle dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de cytokines de l'inflammation, et intervient dans l'apoptose et la destruction de PA (*Pseudomonas aeruginosa*).

La diminution de la perméabilité aux ions chlorure et donc l'augmentation de l'absorption du sodium provoque une déshydratation du mucus. Cette déshydratation des sécrétions gêne l'épuration muco-ciliaire et favorise donc les infections.

Dans la mucoviscidose, suite à l'absence de protéine CFTR normale au pôle apical, les cellules ne peuvent libérer les ions chlorure ; elles sont donc le lieu d'une absorption exagérée de sodium. Ces perturbations augmentent le potentiel transmembranaire au niveau des cellules, cette différence de potentiel de chaque côté de la muqueuse respiratoire et la déshydratation réduisent l'épaisseur de la phase sol. Comme la phase sol est plus mince, les cils sont englués dans la phase gel.

Les infections fréquentes vont provoquer une inflammation constante qui contribue à détruire la fonction respiratoire. Cela crée un cercle délétère pour la fonction respiratoire, car plus la fonction respiratoire est endommagée, moins elle peut lutter contre l'inflammation et donc les infections.

1.2.1.3. Inflammation des voies aériennes [6]

L'inflammation dans la mucoviscidose est un phénomène précoce, elle survient dans les premiers mois de la vie : cette réaction est intense, et persiste même en dehors des exacerbations.

Les différents types cellulaires impliqués dans l'inflammation au cours de la mucoviscidose sont surtout les macrophages alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques, et les polynucléaires neutrophiles (PNN) qui libèrent des protéases en grande quantité. Ces protéases contribuent à la dégradation de la fonction respiratoire des voies aériennes.

Les mécanismes d'atteintes par les polynucléaires neutrophiles sont :

- la génération de métabolites de l'oxygène hautement réactifs.
- la libération de nombreuses protéases susceptibles de dégrader l'ensemble des constituants macromoléculaires de la matrice extracellulaire.
- l'intensité du déséquilibre élastase/antiélastases, directement corrélée à la sévérité de la maladie pulmonaire.

Les infections amplifient le phénomène inflammatoire. Elles sont responsables d'une grande part des décès dans la mucoviscidose et l'inflammation y joue un rôle important.

1.2.1.4. Symptomatologie des voies respiratoires

1.2.1.4.1. Manifestations cliniques [4] [14]

La bronchopathie chronique obstructive est très fréquemment rencontrée dans la mucoviscidose. Cette pathologie est caractérisée par des rhino-bronchites ou bronchites récidivantes, parfois sifflantes, survenant pour la première fois avant l'âge de 1 an le plus souvent.

Ces pathologies se manifestent par poussées ou exacerbations (majoration de la toux, expectorations plus purulentes, diminution des capacités respiratoires avec dyspnée) souvent dues à une infection virale. Les exacerbations provoquent également une dégradation de l'état général avec une fatigue importante et un amaigrissement.

Les bronchopathies chroniques obstructives entraînent progressivement une baisse des capacités respiratoires des patients pour finir en une insuffisance respiratoire. L'insuffisance respiratoire est la cause la plus importante des décès de patients.

Une toux permanente, grasse, productive, sous forme de quintes, s'installe. Ces quintes de toux peuvent provoquer des nausées et vomissement ainsi que l'épuisement du patient. La toux peut être isolée ou être associée avec une polypnée, des sifflements....

Des complications comme le pneumothorax, une hyperréactivité bronchique (asthme), des polypes dus à des sinusites récurrentes et des hémoptysies sont retrouvés. Les troubles respiratoires de la mucoviscidose s'aggravent avec l'âge.

1.2.1.4.2. Infections des voies aériennes [15]

Il existe différentes souches de bactéries responsables des infections des patients atteints de la mucoviscidose. Les plus courantes sont : *Staphylococcus aureus* (SA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*. Les deux premiers sont les principaux germes incriminés dans les atteintes respiratoires des patients souffrant de mucoviscidose.

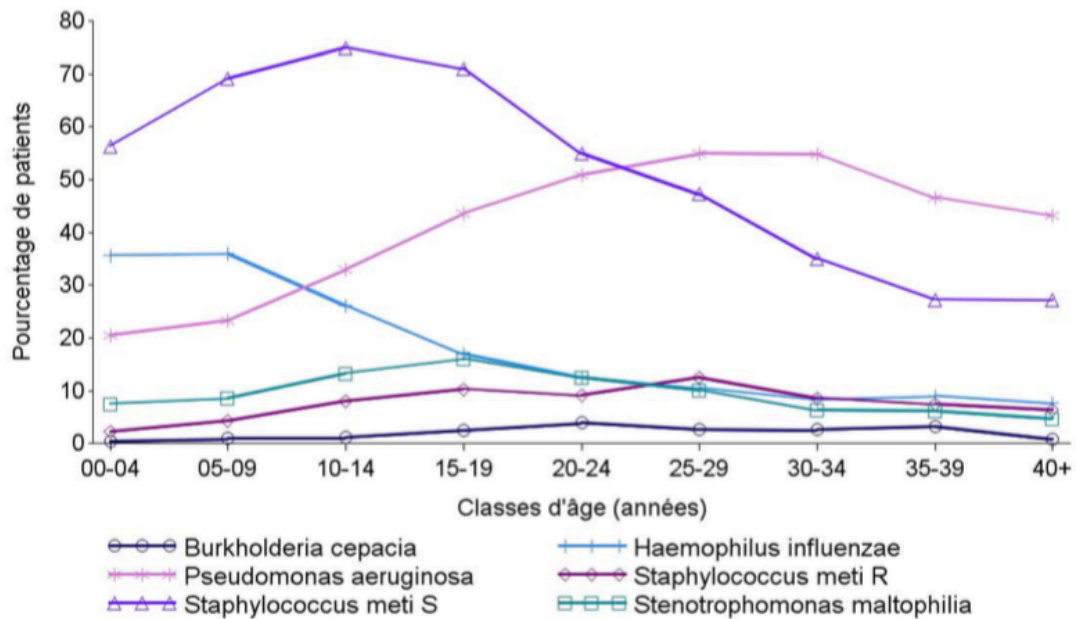


Figure 6 : Bactéries cliniquement importantes, par classe d'âge [19]

☞ *Staphylococcus aureus* : [4] [16]

Il s'agit du deuxième germe le plus fréquemment rencontré chez les enfants de moins de 10 ans. Il est commensal de l'homme et fréquemment associé à d'autres germes.

Sa capacité d'adhérence à l'épithélium respiratoire caractérise sa virulence. Cette capacité à adhérer à la paroi résulterait de changement de structure des mucines. Ce sont des glycoprotéines, très riches en sucre, jouant un rôle de protection des muqueuses contre les agressions de nature variée.

A ce jour, il existe des souches multirésistantes (SARM) qui sont le plus souvent rencontrées et transmises en milieu hospitalier. Les SARM restent des souches peu rencontrées.

Ce germe reste sensible à de nombreux antibiotiques comme : cotrimoxazole (Bactrim®), acide fusidique (Fucidine®), ou les synergistines. Le traitement des SARM repose sur l'administration de synergistines ou glycopeptides.

☛ ***Pseudomonas aeruginosa* [4] [16] [17] [18] [19]**

PA s'appuie sur le schéma suivant pour pénétrer dans l'organisme : primo-colonisation (ou primo-infection), puis colonisation intermittente et enfin infection chronique.

La primo-infection (ou primo-colonisation) arrive vers l'âge de 8-10 ans mais elle peut être fréquemment rencontrée sur des nouveau-nés pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose est posé et aucune hospitalisation n'a encore eu lieu. Ce germe est aussi souvent rencontré chez les patients en phase terminale de mucoviscidose.

PA forme des colonies entourées d'une matrice appelée « slime » (riche en exopolysaccharides). Cette « slime » permet la création de colonies, et leur union avec les structures infectées. Si les exopolysaccharides sont produits en assez grande quantité, ces souches sont dites « mucoïdes ». Ce terme « mucoïdes » est associé à la virulence de *PA* et une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire.

PA n'agit sur la détérioration de l'appareil respiratoire que lors des premiers mois de l'infection. L'organisme s'habitue par la suite et l'inflammation est le résultat de complexes immuns *in situ* activés par la voie du complément.

☛ ***Haemophilus influenzae* [4]**

Il s'agit d'un germe très fréquemment rencontré chez les enfants en bas âge. Ce germe se retrouve peu en colonies et est régulièrement résistant aux bêta-lactamines. Il est cependant sensible aux associations contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique.

☛ ***Burkholderia cepia* [4] [16] [17]**

Il s'agit d'un germe opportuniste à l'origine d'infections nosocomiales, dont la sévérité est très variable, allant du portage chronique à l'infection grave potentiellement létale en quelques semaines. Le pronostic dépend de la gravité de l'atteinte respiratoire lors de l'infection par *Burkholderia.cepia*.

Ce germe se transmet facilement, que ce soit de patient à patient ou par l'environnement.

De plus, *Burkholderia cepia* possède de nombreuses résistances aux antibiotiques (aminoside, carboxypénicillines, colistine) et acquiert des mécanismes de résistance multiples.

B.cepia se traitera par association d'antibiotiques telles que :

- rifampicine, ciprofloxacine, leropénème
- meropénème, rifampicine, tobramycine

☞ *Stenotrophomonas maltophilia* [16]

Germe présent dans l'environnement, il est responsable d'infections principalement sur les patients ayant déjà une atteinte respiratoire grave et ayant déjà reçu des traitements antibiotiques ou une corticothérapie au long cours.

☞ *Aspergillus fumigatus* [3] [4] [9] [16]

L'aspergillose est un champignon fréquemment responsable d'infections respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose. Dans le registre français de la mucoviscidose en 2014, il est présent chez 24,6 % des patients. Ce germe n'est pas responsable d'atteinte respiratoire lorsqu'il est seul. Le danger est le développement d'une ABPA (aspergillose broncho-pulmonaire allergique). *Aspergillus fumigatus* est présent dans la nature, son mode de transmission est basé sur l'inhalation de spores.

1.2.2. Atteinte digestive

1.2.2.1. Physiopathologie [4] [20]

Pour une personne atteinte de mucoviscidose, la protéine CFTR ne jouant pas correctement son rôle de transporteur d'ions (chlorure et bicarbonate), les échanges hydro-électrolytiques sont différents. Il en résulte une production de sécrétions visqueuses dans les canaux biliaires, hépatiques et pancréatiques. Ces différents canaux se bouchent alors, entraînant des atteintes digestives.

Pathologie	Prévalence	Référence
Insuffisance pancréatique exocrine	90 %	[5]
Diabète	18.2 %	[10]
Pancréatite aiguë	2 -3 %	[22]
Reflux gastro-oesophagien	80 %	[20]
SIOD	40 %	[22]
Ileus méconial	10-20 %	[5] [17]
Prolapsus rectal	20 %	[5]

Tableau 1 : Prévalences des différentes pathologies digestives et intestinales lors de la mucoviscidose

1.2.2.2. Troubles pancréatiques : [4] [15] [16] [21] [22]

Le pancréas est caractérisé par la coexistence de deux populations cellulaires : les cellules endocrines et les cellules exocrines. Les cellules endocrines sont regroupées en amas cellulaires appelés îlots de Langerhans. Les cellules A ou α sécrètent le glucagon (hormone hyperglycémiant), les cellules B ou β sécrètent l'insuline (hormone hypoglycémiant). Chez le patient atteint de mucoviscidose, cette sécrétion endocrine reste longtemps active car les cellules endocrines n'expriment pas la protéine CFTR. Les cellules exocrines du pancréas sont organisées en acini et sécrètent plusieurs enzymes responsables de la scission des graisses (lipases), de l'amidon (amylases), des protéines (protéases). Cette scission est nécessaire à l'absorption des graisses. Les aliments commencent à être mal absorbés lorsque l'activité enzymatique est inférieure de 1 à 2 % à la normale.

Les cellules exocrines sont atteintes dès la naissance. Initialement, la sécrétion bicarbonatée diminue suite à la réduction d'activité des échanges entre les ions chlorure et bicarbonate. Ainsi, les sécrétions pancréatiques sont faiblement alcalinisées et anormalement déshydratées. Les sécrétions bouchent les canaux pancréatiques et contribuent à la destruction secondaire des acini et au phénomène d'autodigestion. En amont de ces obstructions, une dilatation existe du fait de l'accumulation de sécrétions, et provoque une fibrose suivie d'une involution adipeuse. Ce n'est que dans un deuxième temps qu'un déficit sécrétoire des enzymes pancréatiques est observé. L'échographie abdominale permet de mettre en évidence cette fibrose dès la naissance.

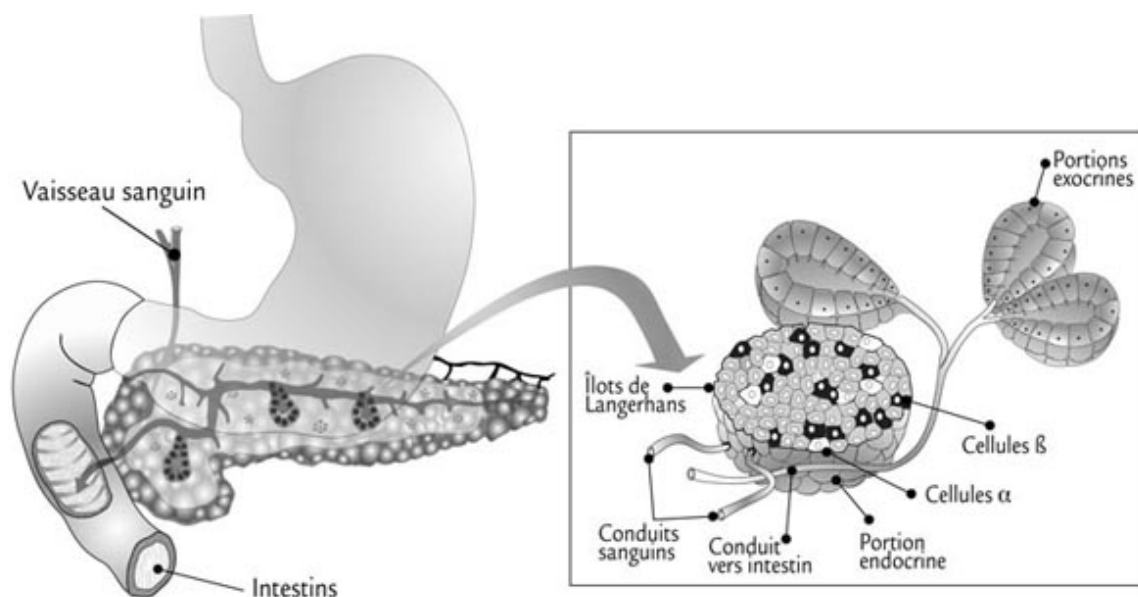


Figure 7 : Schéma sur le rôle de sécrétion du pancréas [23]

☞ **Insuffisance pancréatique** : [24]

L'insuffisance pancréatique est un critère de gravité dans la mucoviscidose ; elle est retrouvée dans les formes sévères de la maladie. De plus, il existe une corrélation entre le génotype et l'insuffisance pancréatique :

- 97 à 98 % des patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ sont atteints d'une insuffisance pancréatique exocrine.
- 72 % des patients hétérozygotes pour la même mutation ont une insuffisance pancréatique exocrine.
- 36 % des patients ne possédant aucune des mutations ont une insuffisance pancréatique.

Cette atteinte pancréatique n'est pas généralisée à la naissance car il existe des patients suffisants pancréatiques mais qui deviennent progressivement insuffisants pancréatiques. L'insuffisance pancréatique est la principale cause des pertes énergétiques au cours de la mucoviscidose et est présente chez près de 90% des patients.

Chez les patients insuffisants pancréatiques, la lipolyse pancréatique est déficiente et est donc compensée en partie par la lipolyse digestive.

Sur le plan clinique, l'insuffisance pancréatique exocrine est représentée par deux caractères :

- une anomalie des selles qui sont graisseuses (stéatorrhée), fréquentes, abondantes, malodorantes et souvent associées à des douleurs abdominales, des ballonnements, et un prolapsus rectal.

- un déficit de croissance staturo-pondérale. L'insuffisance de sécrétion des cellules exocrines entraîne une malabsorption des graisses et des protéines, malgré une augmentation de l'appétit. Ceci entraîne un effet délétère sur l'état nutritionnel. Cette malabsorption des graisses est donc responsable d'un retard de croissance staturo-pondérale et de carences en vitamines liposolubles (A,D,E,K) et acides gras essentiels. Dans la prise en charge de la mucoviscidose, des suppléments en ces vitamines sont mis en place.

Ces vitamines ont des rôles essentiels pour l'organisme :

- la vitamine A joue un rôle central dans les processus de la vision. Elle joue aussi un rôle dans la croissance cellulaire.

- la vitamine D joue un rôle important dans le processus de minéralisation et d'ossification mais également dans les fonctions musculaires.

- une carence en vitamine E a des répercussions neurodégénératives.

- la vitamine K joue un rôle primordial dans la coagulation du sang.

Dans la pratique, le diagnostic biologique de l'insuffisance pancréatique (souvent associé à celui de la mucoviscidose) repose sur le dosage de l'élastase 1 et de la stéatorrhée par 24 heures sur les 3 derniers jours d'un régime alimentaire comportant 100 grammes de graisses.

- l'élastase 1 : un patient est considéré suffisant pancréatique si la valeur est supérieure à 200 $\mu\text{g/g}$ de selles ; si la valeur est inférieure, elle est un indicateur d'insuffisance pancréatique exocrine. Le dosage de l'élastase n'est pas influencé par la prise d'extraits pancréatiques.

- stéatorrhée : elle est le fait d'une trop grande quantité de graisses dans les selles. Le problème de cette mesure est qu'elle n'est significative que si le débit de lipase pancréatique est inférieur à 10 %. Cet examen ne tient pas compte de l'origine des lipases. La stéatorrhée est pathologique quand elle est supérieure à 4 g / 24h. La

mesure d'enzymes pancréatiques (chymotrypsine et élastase fécale) non dégradées dans les selles tend à remplacer la mesure de la stéatorrhée.

Une insuffisance pancréatique endocrine n'apparaît que chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine au préalable (ayant déjà un gène CFTR sévère).

☞ **Pancréatite : [25]**

Des poussées de pancréatite aiguë peuvent être observées, elles sont parfois révélatrices de la mucoviscidose. Elles surviennent alors qu'une partie du pancréas reste actif.

Il s'agit de la complication de l'insuffisance pancréatique. Les poussées de pancréatite sont caractérisées par des douleurs abdominales brutales et intenses, devenant permanentes et souvent accompagnées de vomissements. Le traitement de ces poussées est symptomatique.

1.2.2.3. Troubles du tube digestif [4] [16] [20]

Des troubles digestifs sont visibles dès la naissance. Ils se manifestent par des troubles nutritionnels et des troubles intestinaux avec un appétit conséquent entraînant néanmoins une prise de poids faible, des selles grasses et fréquentes ainsi qu'un ileus méconial.

1.2.2.3.1. Troubles intestinaux

En général, le péristaltisme intestinal est plus lent chez un patient atteint de mucoviscidose.

Le méconium des enfants atteints de mucoviscidose (enfant CF) est anormal du fait des sécrétions déshydratées, pauvres en sel, riches en mucus et en protéines non digérées (albumine). Les conséquences de ce méconium anormal vont du retard de l'émission des selles à des occlusions intestinales.

Les troubles intestinaux de la mucoviscidose peuvent aller de l'obstruction complète (ileus méconial, syndrome d'occlusion intestinale distale), à des troubles plus communs comme la constipation.

☞ **Ileus méconial**

Il s'agit de la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose ; l'ileus méconial est presque pathognomonique et peut être un élément permettant le diagnostic.

L'ileus méconial peut débuter *in utero* et être présent chez 10 à 20 % des nouveaux nés CF. Ce syndrome se traduit cliniquement de la façon suivante : ballonnement abdominal, vomissement bileux, retard de l'émission du méconium.

Cette obstruction digestive se produit dans l'ileus terminal où un méconium trop épais fait obstacle. Cette obstruction n'est pratiquement retrouvée que chez les enfants CF. L'ileus méconial est plus fréquemment rencontré chez les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine qui est fréquente chez les malades atteints de mucoviscidose.

La complication la plus dangereuse est une dilatation du tube digestif pouvant conduire à une perforation du tube intestinal causée par une obstruction.

Le traitement des formes simples est un lavement hypertonique sous contrôle radiographique alors que les formes sévères nécessitent un traitement chirurgical. Un bilan hydro-électrolytique est nécessaire car les lavements hypertoniques (associés ou non à des agents mucolytiques) provoquent une déshydratation par appel d'eau dans la lumière intestinale.

A l'âge adulte, des récives sont possibles, et sont appelées syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID).

☞ **Syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID)**

Il s'agit d'une pathologie spécifique à la mucoviscidose. Ce syndrome est l'équivalent d'un ileus méconial tardif. Jusqu'à 40% des patients souffrent de ce syndrome. Il s'agit d'une obstruction complète ou partielle de l'intestin. Cette obstruction est favorisée par l'insuffisance pancréatique car les sécrétions de lipases sont moindres d'où des selles riches en graisses non digérées, favorisant le ralentissement du transit. Une stéatorrhée mal contrôlée est un facteur favorisant d'un SOID.

Ce syndrome se traduit cliniquement de la façon suivante : douleurs abdominales, distensions abdominales, constipation et anorexie. Cette anorexie peut être liée à des nausées et des vomissements.

Ce syndrome doit toujours être recherché en cas de douleurs abdominales chez un patient atteint de mucoviscidose. L'examen de référence est un lavement à la gastrograffine diluée. Cette examen a une double utilité : poser le diagnostic et évacuer l'obstruction.

Une déshydratation, des changements de nourriture (pendant un voyage par exemple) et des prises inappropriées d'enzymes peuvent favoriser la survenue d'un tel syndrome.

En moyenne, le premier épisode de SIOD survient aux alentours de 20 ans parmi les personnes ayant une insuffisance pancréatique et une insuffisance respiratoire sévères.

☞ **Constipation**

La constipation est fréquente chez les patients CF qu'elle soit due à un SIOD ou à un autre problème (côlon irritable). La constipation est présente chez 32 % des patients CF avec une plus forte fréquence chez les adultes (73 %). Elle peut être parfois due à une dose trop élevée d'enzymes pancréatiques.

Les traitements sont les mêmes que pour les patients non CF. Ils consistent en des mesures diététiques (apports de fibres) ou l'utilisation de paraffine ou de lactulose.

☞ **Prolapsus rectal**

Il s'agit d'une complication fréquente puisqu'elle peut survenir dans 20 % des cas lors des 2^{ème} et 3^{ème} années de vie (apprentissage de la propreté). Cette complication ne s'observe que chez les patients CF insuffisants pancréatiques et touche plus souvent les jeunes enfants.

Le prolapsus rectal se manifeste plus régulièrement si les facteurs suivants sont retrouvés chez le malade : selles volumineuses, malnutrition, toux. Il est à noter qu'il est régulièrement retrouvé quand le diagnostic de CF n'est pas fait ou que la prise d'enzymes pancréatiques n'est pas équilibrée.

Une prescription optimale d'enzymes suffit à faire disparaître le prolapsus. Enfin, une alimentation riche en fibres est recommandée.

1.2.2.3.2. Reflux gastro-œsophagien

Pathologie courante chez un patient CF, le reflux gastro-œsophagien (RGO) toucherait plus les jeunes enfants. On estime à 25 % le nombre de patient CF atteint de RGO.

Son origine n'est pas réellement élucidée. Les causes citées seraient un relâchement inapproprié du sphincter inférieur de l'œsophage, la prise de bêta-2-mimétique, la nutrition entérale par exemple.

Les signes cliniques sont variables : régurgitations, vomissements, douleurs abdominales (de type brûlures). Le RGO peut gêner la respiration et l'alimentation des patients CF d'où une surveillance importante et la mise en place d'un traitement de cette pathologie. Le RGO chez un patient CF peut provoquer des toux favorisant les reflux et augmentant la pression abdominale.

Le diagnostic repose sur la pH-métrie mais d'autres examens peuvent diriger le diagnostic : radiographie de l'œsophage, échographie...

Un RGO doit être recherché avant de commencer une nutrition entérale car cette pratique peut aggraver un RGO existant voire en faire apparaître un.

1.2.2.3.3. Troubles nutritionnels

Les patients atteints de mucoviscidose peuvent se retrouver en dénutrition du fait d'une mauvaise digestion due à l'insuffisance pancréatique, d'une difficulté à manger à cause d'une toux, d'un reflux gastro-œsophagien, ou d'un manque d'appétit.

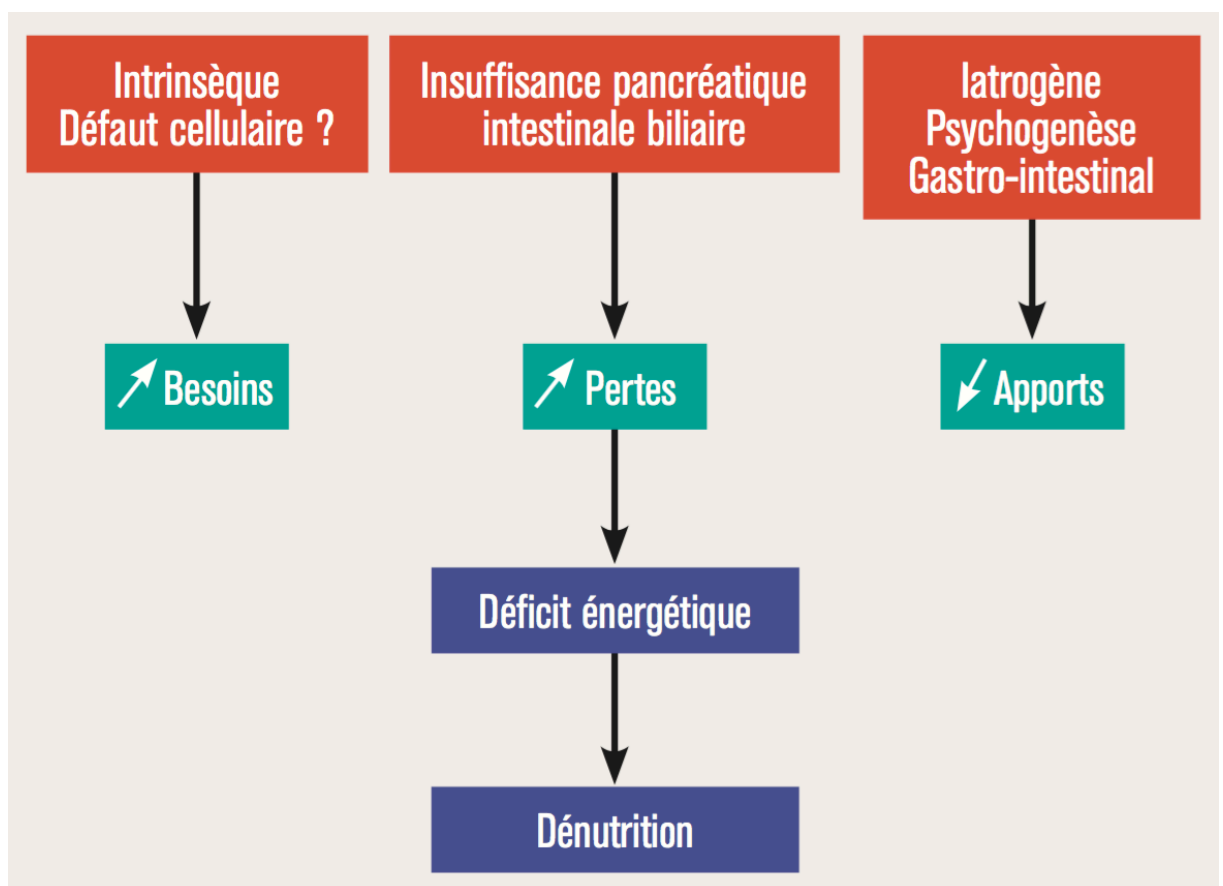


Figure 8 : Causes des troubles nutritionnels chez le patient atteint de mucoviscidose [26]

1.2.3. Atteintes hépatiques

1.2.3.1. Physiologie [2] [4] [20]

Le foie est une glande exocrine composée par des hépatocytes et des canaux biliaires. Le foie sécrète de la bile ayant un rôle dans la digestion. La bile en temps normal est formée dans les hépatocytes. Cette bile une fois formée est secrétée dans les canaux du foie, c'est à dire en premier lieu dans les canalicules qui se rejoignent dans les canaux biliaires, eux-mêmes rejoignant l'espace porte. C'est quand la bile est en contact avec les cellules épithéliales de ces différents canaux que les éléments de la bile sont régulés (composition et volume).

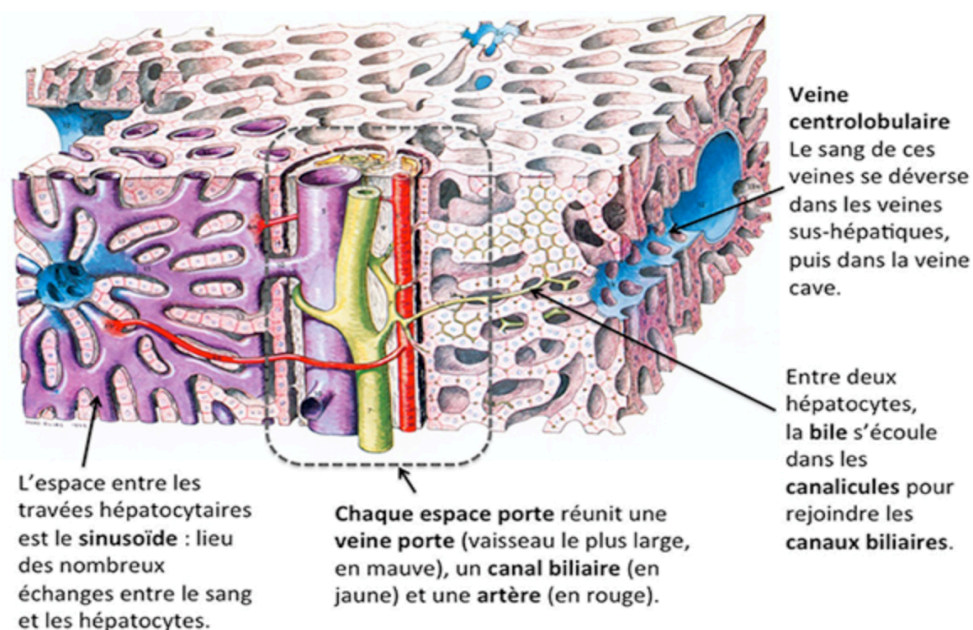


Figure 9 : Structure du tissu hépatique [27]

1.2.3.2. Symptomatologie [2] [4] [20] [28]

La base de ces pathologies est due à la viscosité et à la concentration en acides de la bile dont la composition est en partie sous la dépendance de la protéine CFTR localisée dans les cellules épithéliales. En effet, plus la bile est concentrée, plus elle stagne, entraînant une fibrose au niveau hépatique. La bile trop visqueuse, provoque une obstruction des canalicules biliaires. Il s'agit du même mécanisme que pour les atteintes respiratoires ou pancréatiques.

Les lésions sont au départ des petits foyers qui progressent pour devenir une cirrhose multilobaire. Il existe quatre tableaux cliniques :

- dans près de 1 % des cas, un ictère néonatal persistant est constaté à l'occasion du diagnostic. Ce tableau est lié à la stagnation de la bile visqueuse et est plus fréquent si un ileus méconial est présent. Après la période néo natale, une élévation transitoire des transaminases et/ou des gammaGT est fréquente mais aucune corrélation entre les lésions anatomiques et les examens biologiques n'a été mise en évidence.

- une stéatose peut être suspectée à l'échographie. Ces stéatoses s'observent de façon massive, se retrouvent avant un diagnostic de mucoviscidose donc avant la mise en place d'extraits pancréatiques et la correction d'une éventuelle malnutrition. Elles sont parfois associées à une hépatomégalie et à une augmentation des transaminases. Cette sténose engendre des complications.

- de nombreux patients CF sont porteurs asymptomatiques de lésions de cirrhose biliaire focale, caractéristiques de la mucoviscidose. Une hépatomégalie est retrouvée.

- près de 10 % des patients évoluent de façon lente vers une cirrhose biliaire multinodulaire ; la plupart des patients survivent plus de 10 ans après le diagnostic. Les complications peuvent être les suivantes : hémorragies digestives, ascite, insuffisance hépatique.

La cirrhose biliaire focale est pathognomonique de la mucoviscidose. Cette affection est liée à l'accumulation de bile épaisse à l'intérieur des canaux biliaires et caractérise le premier stade de la maladie. Il s'agit d'une maladie asymptomatique au départ qui peut donner par la suite une cirrhose multilobaire. Il est montré que la présence d'un ileus méconial est liée à la survenue d'une cirrhose biliaire du fait d'un mucus visqueux.

La cirrhose multilobaire est dangereuse car elle expose à deux complications : l'hypertension portale avec des hémorragies digestives et une insuffisance hépatique plus tardive. La cirrhose est le plus souvent mise en évidence avant l'âge de 10 ans.

Un bilan hépatique et une échographie doivent être réalisés chaque année.

D'autres pathologies hépatobiliaires peuvent survenir ; chez 20 à 30 % des patients insuffisants pancréatiques, des microvésicules dans la vésicule biliaire sont retrouvées. Des lithiases biliaires sont identifiées chez près de 25 % des patients et sont le plus souvent asymptomatiques. Le traitement chirurgical reste le traitement préférentiel.

1.2.4. Autres pathologies gastro-entérologiques

Certaines pathologies gastro-entérologiques, fréquentes dans la population générale, peuvent apparaître en plus des problèmes engendrés par la mucoviscidose.

☞ **Intolérance aux protéines du lait de vache :**

Cette intolérance serait plus fréquente chez les patients CF que dans la population saine. Les signes cliniques sont les mêmes que pour la population générale c'est à dire : diarrhées à répétition, vomissements associés à des signes d'allergies comme de l'eczéma, asthme, anaphylaxie.

Le traitement reste l'éviction des protéines de lait pendant environ deux ans ce qui permet de faire disparaître cette allergie.

☞ **Maladie cœliaque :**

Il s'agit de l'intolérance au gluten qui est une protéine rencontrée dans les céréales. La maladie coeliaque est plus rare que l'intolérance aux protéines du lait. Cette pathologie se traduit par une malabsorption avec diarrhées, douleurs abdominales et retard de croissance. Le diagnostic de cette pathologie se fait par immunologie et dosage des anticorps. Le traitement est l'éviction du gluten à vie.

☞ **Giardose :**

Il s'agit d'une parasitose due à *Giarda intestinalis* et dont les signes cliniques sont les suivants : ballonnements abdominaux, douleurs, nausées, diarrhées, perte de poids.

Le diagnostic se fait par mise en évidence du parasite dans les selles sur plusieurs échantillons. Le traitement consiste en la prise d'antibiotiques de la famille des imidazolés comme le métronidazole Flagyl®. Ce traitement peut être renouvelé si nécessaire et être étendu à l'entourage pour éviter les rechutes. Des règles d'hygiène strictes sont également mises en place pour prévenir ces rechutes.

☞ **Maladie de Crohn :**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif touchant le plus souvent les intestins, qui se retrouve plus chez les patients CF que chez les personnes saines.

Les signes cliniques sont les suivants : douleurs anales et/ou écoulements de glaire ou de sang par l'anus, douleurs abdominales similaires à celles causées par l'appendicite, nausées et vomissements, diarrhée avec éventuellement une rectorragie, fatigue, amaigrissement, perte d'appétit, fièvre, pâleur et essoufflement.

Un bilan radiologique et endoscopique avec des biopsies peut s'avérer nécessaire. Un traitement médicamenteux est proposé et la chirurgie ne peut pas toujours être évitée.

☛ **Cancers digestifs :**

Une étude de l'association nord-américaine « Cystic Fibrosis Foundation » [29] a montré que sur une population étudiée pendant 10 ans, 13 cas de cancers digestifs sont retrouvés chez les patients CF transplantés au lieu de 2 cas attendus dans la population générale.

D'autres pathologies gastro-entérologiques sont plus rarement rencontrées :

☛ **Colopathie fibrosante**

Il s'agit d'une pathologie récemment décrite ; lors de la dernière décennie, plusieurs dizaines de cas ont été rapportés. Elle est décrite pour les jeunes enfants. La cause de ces colopathies fibrosantes n'est pas élucidée. Il est suspecté un lien avec une dose trop élevée d'enzymes pancréatiques. Il est donc primordial de maîtriser au mieux les doses d'enzymes données aux patients.

Les signes cliniques sont assez aspécifiques : douleur abdominale, diarrhée aqueuse ou sanglante, obstruction intestinale... Une ascite est parfois présente, avec un liquide lactescent et riche en triglycérides.

L'examen de mise en évidence est une étude radiologique avec un lavement en double contraste. Lorsqu'une forme légère à modérée est détectée, une optimisation de la dose d'enzymes prescrites suffit pour faire disparaître les complications. Mais lors d'une forme sévère, la chirurgie est obligatoire.

☞ Colite à *Clostridium difficile*

Cette pathologie est décrite ici du fait que les patients CF présentent des facteurs de risque de développer cette pathologie, tels que hospitalisation fréquente, prescription fréquente et au long cours d'antibiothérapie combinée par voie orale et intraveineuse.

Cette pathologie n'est pas dangereuse pour une personne saine mais peut être fatale pour une personne d'âge extrême ou immunodéprimée.

☞ Invagination intestinale aiguë

Elle correspond à la pénétration d'un segment intestinal dans le segment situé immédiatement en aval. La progression va dans le sens du péristaltisme et est à l'origine des troubles. Elle touche environ 1 % des patients.

Le SIOD est le principal facteur de l'invagination intestinale aiguë. La prise en charge est comparable à celle d'un SIOD (lavement à la gastrograffine).

☞ Pathologie appendiculaire

Il s'agit d'une pathologie de diagnostic difficile dans le contexte de mucoviscidose car l'appendicite peut être cachée par un SIOD, atténuée par une antibiothérapie, ou confondue avec une mucocèle appendiculaire ou avec une maladie de Crohn. La mucocèle appendiculaire est une pathologie spécifique de la mucoviscidose qui est caractérisée par une obstruction de la lumière appendiculaire par du mucus. La mucocèle appendiculaire peut se compliquer en abcès ou en invagination intestinale aiguë.

1.2.5. Autres atteintes

1.2.5.1. Atteinte ORL [4] [16]

La mucoviscidose peut atteindre la sphère (ORL Oto-Rhino-Laryngologie). La prise en charge de ces pathologies est de l'ordre du confort pour le patient par rapport aux atteintes digestives ou pulmonaires, qui elles, menacent le pronostic vital si elles ne sont pas prises en charge.

Ces pathologies vont concerner la cavité nasosinusienne. Ici, les atteintes sont semblables à celles des pathologies bronchiques. Le mucus se retrouve trop visqueux et déshydraté à cause du dysfonctionnement de CFTR. L'épuration ciliaire est donc perturbée ce qui favorise les infections.

1.2.5.2. Polypose naso-sinusienne [9]

C'est une pathologie fréquemment rencontrée puisqu'elle touche 14 % des patients atteints de la mucoviscidose ; avec une prédominance chez les patients âgés de 20 à 24 ans.

Cette pathologie se manifeste par la présence de polypes. Elle est régulièrement asymptomatique et unilatérale.

1.2.5.3. Atteinte des sinus [4] [30]

Cette atteinte est la plupart du temps asymptomatique mais est pratiquement toujours observable sur le plan radiologique. Une agénésie des sinus frontaux est fréquemment observée.

Une rhino-sinusite est très fréquente (jusqu'à 81 %) chez le patient atteint de la mucoviscidose, avec une rhinorrhée associée purulente et présente en postérieur comme en antérieur.

1.2.5.4. Atteinte de l'appareil reproducteur [4] [9] [14]

La puberté arrive plus tard chez les patients atteints de mucoviscidose.

☞ Chez l'homme

Les hommes sont presque toujours stériles (dans 98 % des cas) en raison d'une azoospermie due à des lésions anatomiques des canaux déférents. Ces derniers sont atrophiés ou peuvent ne pas exister. Il est à noter qu'une spermatogénèse légère peut persister et permettre un prélèvement pour une aide à la procréation (AMP). En plus de l'azoospermie, le volume de l'éjaculat est diminué.

Des techniques d'AMP peuvent être proposées au patient masculin atteint de mucoviscidose comme la fécondation *in vitro* associée à une injection intracytoplasmique de sperme prélevé chirurgicalement au niveau de l'épididyme . En cas d'échec des techniques d'AMP, les inséminations avec sperme de donneur restent la seule solution.

☞ Chez la femme

Il n'y a pas d'infertilité à proprement parler chez la femme atteinte de mucoviscidose. Il n'y a pas d'atteinte morphologique de l'appareil reproducteur mais il y a une diminution de la

fertilité à cause d'une glaire cervicale plus visqueuse et pauvre en eau rendant plus difficile la pénétration des spermatozoïdes dans le col de l'utérus.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patientes atteintes de mucoviscidose, le désir de grossesse s'exprime plus. En France, lors de l'année 2013, il y a eu 45 grossesses pour 32 naissances chez des patientes atteintes de mucoviscidose.

1.2.5.5. Diabète [9] [31]

Chez les patients atteints de la mucoviscidose, le diabète était plus rarement observé dans les années 1950 qu'aujourd'hui du fait de l'augmentation de l'espérance de vie.

Le diabète de la mucoviscidose possède des similitudes avec les autres diabètes courants (type 1 et type 2), mais n'a pas les mêmes causes et est donc classé à part.

Le diabète de la mucoviscidose apparaît après la destruction des ilots de Langerhans, entraînant une insulinopénie. Cette destruction des ilots de Langerhans est due en partie à la fibrose pancréatique rétrécissant la place des ilots. Ce phénomène provoque une ischémie des ilots de Langerhans et leur destruction progressive.

Le diabète des personnes atteintes de mucoviscidose est souvent diagnostiqué lors d'un dépistage systématique. Les signes cliniques recherchés sont une polyuro-polydipsie, une perte de poids mais le diagnostic est posé s'il est retrouvé :

- une glycémie ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) quelle que soit l'heure de prélèvement,
- une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L) à au moins deux reprises,
- une glycémie à 2 heures de l'hyperglycémie provoquée per os (HGPO) ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L).

L'HPGO est la méthode préférentielle pour diagnostiquer un diabète.

Ce diabète débute généralement après l'âge de 15 ans, chez des sujets maigres, avec une très basse sécrétion d'insuline. Il est plus fréquemment rencontré chez les femmes de manière précoce, et chez les patients possédant une insuffisance pancréatique sévère.

Chez les patients atteints de la mucoviscidose, le diabète est présent chez 18 % des patients avec un pic d'environ 43 % chez les patients ayant entre 35 et 39 ans.

1.2.5.6. Ostéoporose [4] [16]

L'ostéoporose est une pathologie touchant l'os au niveau de sa densité et de sa minéralisation entraînant une fragilité osseuse.

La présence d'une ostéoporose chez un patient atteint de mucoviscidose est sous la dépendance de plusieurs facteurs : le capital osseux de départ du patient, l'état digestif du patient jouant sur l'état nutritionnel, l'activité physique qui est liée à l'état pulmonaire, l'inflammation chronique, la puberté tardive ou non et la présence d'une corticothérapie.

La densité osseuse chez les patients adultes atteints de mucoviscidose est inférieure de 20 % à celle des sujets sains du même âge.

1.2.5.5. Troubles cardiaques [4] [32]

Le patient atteint de mucoviscidose, avec sa fonction respiratoire qui se dégrade au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, peut développer un cœur pulmonaire chronique. Il s'agit d'une hypertrophie-dilatation du ventricule droit avec ou sans insuffisance cardiaque, consécutive à des affections de l'appareil respiratoire.

2. Thérapeutique de la mucoviscidose

Le but de la médication de la mucoviscidose est de corriger les problèmes engendrés par celle-ci à savoir les troubles respiratoires, infectieux, pancréatiques et hépatiques....

La prise en charge de la mucoviscidose est multidisciplinaire puisqu'elle fait intervenir des médecins, des infirmières, des kinésithérapeutes, etc.

Il est important de noter que les malades atteints de mucoviscidose ont des caractéristiques pharmacocinétiques particulières : le volume de distribution est augmenté et la demi-vie d'élimination est raccourcie par l'augmentation de la clairance rénale d'une part et non rénale d'autre part. Ces paramètres justifient l'emploi de doses élevées d'antibiotiques, souvent supérieures à celles préconisées dans l'AMM (Autorisation de mise sur le marché). Par conséquent, pour les classes d'antibiotiques à index thérapeutique étroit (ex : aminosides), il est nécessaire de pratiquer des dosages sériques en cours de traitement. [18]

Les différents traitements utilisés dans la mucoviscidose sont des traitements symptomatiques où le but est de traiter les conséquences. Cependant, les recherches actuelles concernant la mucoviscidose sont de plus en plus dirigées vers le traitement des causes de la maladie, comme la thérapie génique qui vise à corriger le gène CFTR défectueux.

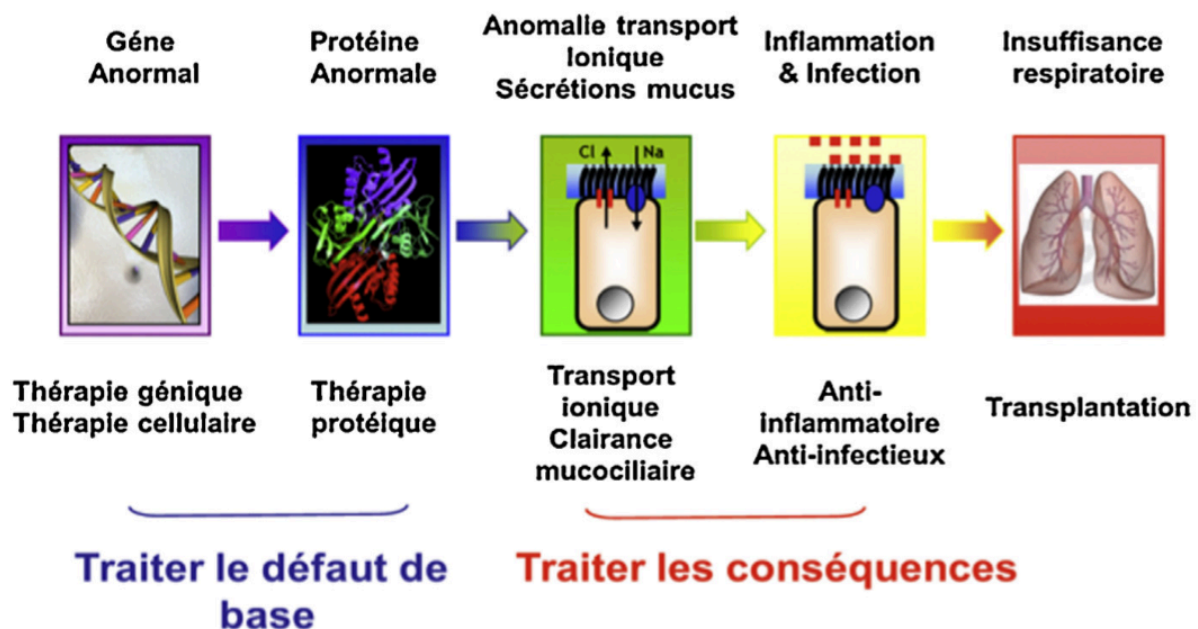


Figure 10 : Principes des thérapies utilisées dans la mucoviscidose [33]

2.1. Prise en charge respiratoire : traitement de l'encombrement bronchique

Les séances de kinésithérapie ont une place centrale dans la prise en charge de la mucoviscidose. Il existe également des thérapeutiques visant à lutter contre les infections respiratoires et contre l'accumulation de mucus.

L'arbre bronchique se décompose en plusieurs niveaux où le diamètre des voies va en diminuant. Les voies respiratoires se composent de :

- la trachée (1,8 cm de diamètre),
- des bronches (entre 2 à 3 mm de diamètre),
- des bronchioles (1 mm de diamètre),
- des bronchioles respiratoires (0,5 mm de diamètre)
- et pour finir des alvéoles (0,4 mm) où ont lieu les échanges gazeux.

2.1.1. Kinésithérapie [12] [34] [35]

Le but des séances de kinésithérapie est d'obtenir la meilleure perméabilité bronchique en aidant à éliminer le plus de sécrétions présentes dans les voies aériennes. La kinésithérapie doit être prescrite immédiatement après le diagnostic.

Il y a deux arguments en faveur de cette mise en route rapide : d'une part, l'inflammation et les infections peuvent survenir avant l'apparition des symptômes, d'autre part chez les enfants, les séances de kinésithérapies sont mieux acceptées si elles sont proposées tôt.

Les séances de kinésithérapie du drainage bronchique agissent par accélération du flux expiratoire et sur le clapping (mobilisation active des sécrétions).

La kinésithérapie agit sur trois plans : l'évacuation des sécrétions, l'entretien des muscles ventilatoires et la prévention des troubles de la statique vertébrale.

Les séances de kinésithérapie sont quotidiennes dans la vie des malades atteints de la mucoviscidose. Idéalement, une séance doit être située entre les inhalations de bronchodilatateurs, les fluidifiants et les antibiotiques.

Les techniques de kinésithérapie sont nombreuses et diverses. Pour les enfants les séances sont réalisées de façon ludique pour essayer de les impliquer dans leur traitement. Ci-après, sont décrites les principales techniques de drainage :

☞ **drainage postural** : on place le patient dans des positions diverses en fonction de son anatomie respiratoire ; le but est de jouer sur l'apesanteur dans un segment précis du poumon pour y accélérer le flux expiratoire localement. Cette technique est souvent associée au clapping mais est moins employée car elle est actuellement contestée.

☞ **drainage autogène** : technique utilisant les flux respiratoires et pouvant être effectuée par les patients eux-mêmes après une formation et de l'entraînement. Le but est de transporter les sécrétions des petites bronches vers la trachée avec une vitesse suffisante pour qu'elles soient évacuées. Cette technique se décompose en quatre modalités à réaliser dans l'ordre suivant :

- une inspiration suivie d'une pause,
- une expiration à bas volume afin de décoller le mucus des petites bronches,
- une expiration à volume courant pour collecter le mucus,
- une expiration à haut volume pour faire évacuer le mucus.

☞ **spirométrie incitative** : technique basée sur incitation visuelle ; le patient voit ses mouvements respiratoires et cela le motive pour continuer.

☞ **ventilation non invasive** : il s'agit d'une machine qui délivre de l'air par l'intermédiaire d'un masque facial.

Des effets indésirables de la kinésithérapie respiratoire sont rapportés ; néanmoins, les études réalisées sur le sujet montrent parfois des résultats contradictoires, notamment pour le RGO. [36]

Des désaturations peuvent survenir lors des séances de kinésithérapie. Elles sont plus fréquentes si la séance ne comporte pas de respiration calme et de relaxation.

2.1.2. Traitement médicamenteux

2.1.2.1. Dispositifs permettant une administration locale des médicaments à visée respiratoire [37] [38]

Les avantages de la voie inhalée sont une action directe et rapide sur le mucus et les zones à traiter et une limitation des effets d'indésirables.

Les principaux dispositifs permettant la prise des médicaments par voie inhalée sont les aérosols doseurs pressurisés, les inhalateurs de poudre sèche, et les nébuliseurs. Les nébuliseurs sont les plus utilisés car beaucoup de médicaments n'existent que sous la forme liquide.

Les nébuliseurs sont des appareils qui peuvent produire un nuage de fines gouttelettes en suspension dans l'air. La taille des gouttelettes produites a un rôle très important car elle détermine jusqu'où le produit nébulisé peut aller dans l'arbre bronchique. Les gouttelettes produites par les nébuliseurs ont un diamètre compris entre 1 et 8 μm .

Les défauts des nébuliseurs sont la durée d'administration du médicament qui est assez longue, le temps conséquent passé à leur entretien et parfois leur difficulté d'utilisation. Les nébuliseurs à tamis vibrant ont néanmoins permis de réduire le temps nécessaire à la délivrance du médicament.

	Pneumatique jetable	Pneumatique double venturi	Tamis vibrant
Pulmozyme [®] (2,5 mL)	5 à 10	2,5 à 5	2 à 3
Colimycine [®] (3 mL)	8 à 15	8 à 10	4 à 6
Tobi [®]	15 à 30	14 à 20	6 à 8
MucoClear [®]	14 à 19	11 à 15	4 à 5
Ventoline [®] , Bricanyl [®]	7 à 12	6 à 10	2 à 6
Pulmicort [®] , Beclospin [®]	5 à 8	4 à 6	2 à 4

Tableau 2 : Durée moyenne de nébulisation en minutes suivant les différents produits utilisés [38]

Les deux principaux types de nébuliseurs utilisés sont :

- nébuliseurs à tamis vibrant : ces nébuliseurs fonctionnent grâce à l'action d'un tamis légèrement bombé qui crée des vibrations. Ce tamis est entouré par un élément circulaire « piézoélectrique » (propriété que possèdent certains corps de se polariser électriquement sous l'action d'une contrainte mécanique et réciproquement de se déformer lorsqu'on leur applique un champ électrique). Cet élément une fois sous tension électrique, actionne la pompe permettant à la solution médicamenteuse de passer à travers le tamis.

- nébuliseurs pneumatiques : ces nébuliseurs fonctionnent grâce à l'action d'un gaz comprimé. Ils sont composés de deux parties réunies au moyen d'un tuyau. La première partie est constituée d'un compresseur ou d'une source de pression (prise murale de l'hôpital). La deuxième partie est le nébuliseur à proprement parler ; elle est composée d'une cuve pour le liquide à nébuliser, d'un déflecteur servant à créer la nébulisation et d'un dispositif aspirant la solution.

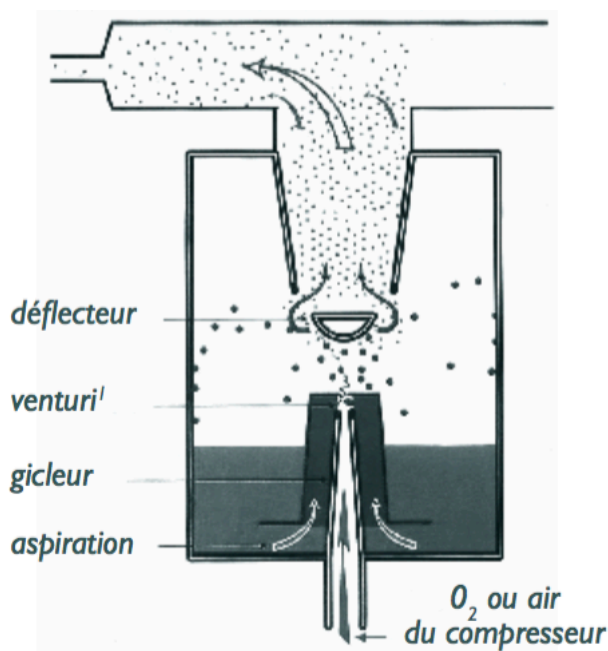


Figure 11 : Schéma sur le fonctionnement des nébuliseurs pneumatiques [38]

Il faut noter que les nébuliseurs ultrasoniques ne sont plus utilisés du fait de leur incompatibilité avec de nombreux produits (ex : TOBI[®], PULMOZYNE[®]).

2.1.2.2. Fluidifiants

Dans la mucoviscidose, les sécrétions bronchiques sont trop difficiles à évacuer. Les fluidifiants ont pour but de faciliter l'évacuation des sécrétions. Ils sont surtout utilisés avant une séance de kinésithérapie pour en faciliter le travail.

☞ Les mucolytiques [4] [33] [34]

Les mucolytiques comme la N-acétylcystéine, entraînent une rupture des ponts disulfures qui relient deux fonctions thiol présentes sur les mucoprotéines des sécrétions bronchiques. Ainsi, la N-acétylcystéine (Mucomyst[®], Exomuc[®]) diminue la viscosité et l'élasticité des sécrétions, ce qui permet d'améliorer le transport mucociliaire des expectorations.

Il est à noter que la N-acétylcystéine est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et qu'une prise trop tardive est à éviter après 18h.

☞ Les mucorégulateurs [4] [33] [34]

Les mucorégulateurs comme l'ambroxol sont des stimulants mucociliaires. Ils stimulent la sécrétion de surfactants favorisant donc la production d'un mucus plus mobilisable et également l'activité ciliaire.

☞ La désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase) [39] [40] [41]

De l'ADN (Acide désoxyribonucléique) extracellulaire est présent en grandes quantités dans les sécrétions des patients, du fait de la lyse des cellules lors des infections pulmonaires récidivantes. Cet ADN rend les sécrétions plus visqueuses et plus adhérentes donc plus difficiles à expectorer.

La désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase), obtenue par génie génétique, est disponible en ville sous le nom de spécialité Pulmozyme[®] depuis la sortie de l'hôpital en 2004. Son mode d'action est de fluidifier les sécrétions bronchiques grâce à l'hydrolyse de l'ADN extracellulaire. Ainsi, la rhDNase améliore la rhéologie des sécrétions en diminuant leur élasticité.

La rhDNase est indiquée dans le traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer les fonctions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 5 ans dont la capacité respiratoire est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

Le Pulmozyme® s'administre par nébulisation à raison d'une ampoule de 2,5 mg par jour. Les nébuliseurs ultrasoniques ne conviennent pas à ce médicament. Dans l'idéal, cette nébulisation est suivie d'une séance de kinésithérapie respiratoire.

Chez les patients, elle améliore la fonction respiratoire en réduisant les symptômes tels que la dyspnée, la toux et la congestion ; elle diminue l'incidence des exacerbations infectieuses nécessitant le recours à une antibiothérapie parentérale.

☞ **Le sérum salé hypertonique [37] [38] [42]**

Le sérum salé hypertonique (SSH) diminue la viscosité et l'élasticité anormales des sécrétions en augmentant l'hydratation du mucus par appel osmotique d'eau ; il en découle une meilleure évacuation du mucus bronchique.

MucoClear® (SSH 6%) se présente sous la forme d'ampoules unidoses de 4 mL prêtes à l'emploi pour une nébulisation, non remboursables à ce jour. L'inhalation de bronchodilatateur avant la nébulisation est recommandée en raison du risque de bronchospasme. Pour le Salitol® (SSH 7%), la posologie habituelle est de 4 mL deux fois par jour en nébulisation.

☞ **Le mannitol [37] [42]**

Le mannitol (Bronchitol®) joue sur les propriétés viscoélastiques et la clairance du mucus car il induit un afflux de liquide dans les sécrétions des voies aériennes et augmente l'hydratation (appel osmotique d'eau) de la couche de liquide périciliaire. Il en découlera une meilleure évacuation des sécrétions bronchiques.

La posologie du mannitol est de 400 mg, soit 10 gélules de 40 mg de poudre sèche, à inhaler deux fois par jour (matin et soir). Le traitement du soir est à prendre 2 à 3 heures avant le coucher. Cette thérapeutique ne doit être mise en place que si un test de tolérance au mannitol a été effectué.

2.1.2.3. Antibiothérapie

Le traitement antibiotique chez le patient atteint de mucoviscidose concerne les infections respiratoires, en particulier les infections dues à *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. Vient ensuite *Pseudomonas aeruginosa* qui peut s'associer ou non aux germes déjà présents.

☛ *Staphylococcus aureus* [16] [43] [44]

Il existe deux types de souches de ce germe, les souches SA sensibles à la méticilline (SASM) et les souches SA résistantes à la méticilline (SARM). Les SASM sont les souches les plus fréquentes et les plus simples à traiter, mais les SARM sont de plus en plus souvent retrouvées. Les SARM ont une transmission interhumaine, la mise en place de mesures d'hygiène est donc indispensable, en particulier lors des consultations.

Concernant la stratégie de l'antibiothérapie anti-staphylococcique, le traitement prophylactique primaire est discuté, aucune étude n'ayant démontré son efficacité. Quant au traitement prophylactique secondaire, pour le SA seul, il n'y a pas de données suffisantes dans la littérature pour justifier ou non la prophylaxie. Par contre, si SA est associé avec PA, le traitement prophylactique est recommandé et consiste à traiter les germes de façon concomitante. Enfin, concernant le traitement des exacerbations, SA est sensible à de nombreux antibiotiques tels que oxacilline, cloxacilline, amoxicilline / acide clavulanique (Augmentin®), cotrimoxazole. L'acide linézolique est, lui, utilisé en seconde intention.

Le traitement habituel consiste en l'association de cloxacilline ou d'oxacilline avec la fucidine. Si le patient est allergique aux pénicillines, l'association fucidine/rifampicine peut être donnée. Le traitement est prescrit sur 14 jours, et si au bout de ces 14 jours, le germe est toujours présent, un traitement prolongé est envisagé sur 1 à 3 mois (avec une pénicilline ou l'acide linézolique per os et après un début de traitement IV sur 6 jours).

Pour les SARM, les antibiotiques actifs sont la pristinamycine, le cotrimoxazole et la rifampicine. Les alternatives sont les glycopeptides.

Nom (ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Acide fusidique en association	30 à 60 (E) Maximum 1500 mg/j 1000 à 1500 mg/j (A)	2 à 3	=
Amoxicilline + acide clavulanique	80 (E) Maximum 3000 mg/j (E)(A)	2 à 3	=
Céfalexine	50 (E) 100 (A)	3	>
Ciprofloxacine	30 (E) Maximum 1500 mg/j (E)(A)	2 à 3	=
Erythromycine	50(E) Maximum 3000 mg/j (E)(A)	2	=
Linézolide (AMM > 18 ans)	1200 mg/j	2	=
Minocycline	4 (si âge > 8 ans) 100 à 200 mg/j (A)	2	=
Oxacilline, cloxacilline	100 à 150	3 à 4	>
Pristanymicine	50 (E) (A) Maximum 4000 mg/j	2	=
Rifampicine	20 à 30 Maximum 20 (A)	2	=

(A) = adultes, (E) = Enfants, AMM = autorisation de mise sur le marché, = posologie conforme à l'AMM, > posologie supérieur à l'AMM

Tableau 3 : Antibiotiques anti-staphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose [44]

Nom (ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Amikacine	20 à 30 Maximum 20 mg/kg/j (A) Dose totale cumulée <15 g	1 à 3	>
Amoxicilline + acide clavulanique	200 (E) 2 à 12 g/j (A) Maximum 1200 mg acide clavulanique par jour et 200mg/injection	3 à 4	=
Ciprofloxacine	30 (E) 400 à 1200 mg/j (A) Maximum 1200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1200 mg/j (> 18 ans)	2	=
Oxacilline	300	3 à 4	>
Rifampicine	20 à 30 Maximum 20 (A)	2	=
Teicoplanine	20	1 à 2	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Vancomycine	40 (E) 2000 mg/j (A)	4	=

Tableau 4 : Antibiotiques anti-staphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose
[44]

☛ *Haemophilus influenzae* [6] [16]

Ce germe est généralement traité par monothérapie avec l'amoxicilline pendant 15 jours. L'éradication de ce germe est habituellement obtenue. Si le germe possède des β -lactamases (40 % des souches de HA en produisent), l'association amoxicilline / acide clavulanique doit être donnée.

☛ *Pseudomonas aeruginosa* [18] [19] [41] [43]

Comme vu précédemment, l'infection par PA est un tournant majeur dans la vie d'un patient atteint de mucoviscidose. Le but est de retarder le plus possible la primo-colonisation. En l'absence de traitement, 20% des patients deviennent des porteurs chroniques. La prophylaxie primaire repose plus sur des mesures d'hygiène (aussi bien à domicile qu'à l'hôpital) que sur la thérapeutique.

Concernant la primo-colonisation, le traitement efficace de ce stade évite un passage rapide au stade chronique de PA. Deux stratégies sont recommandées :

- l'utilisation de 2 antibiotiques bactéricides (bêtalactamines + aminosides) en IV pendant 14 à 21 jours, suivie ou non d'une aérosolthérapie de colistine allant de 3 à 6 mois. Les molécules recommandées sont la ceftazidime pour les bêtalactamines (utilisé en perfusion continue ou en injections à raison de 2 à 3 par jour) et la tobramycine pour les aminosides (en dose journalière) ;

- une association de ciprofloxacine per os avec de la tobramycine ou de la colimycine en aérosolthérapie sur 21 jours.

Il existe un protocole danois en 3 étapes non validé mais qui donne des résultats positifs et permettant une alternative au premier traitement. [43]

- 1^{ère} étape : association pendant 21 jours de ciprofloxacine per os (30 mg/kg/jour en 2 prises) et d'aérosol de colistine (1 millions d'unités 2 fois par jour).
- 2^{ème} étape : si PA est isolé plus d'une fois en 6 mois : association pendant 21 jours de ciprofloxacine per os à la même dose et d'aérosol de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour).
- 3^{ème} étape : si PA est isolé pour la 3^{ème} fois dans les 6 mois : association pendant 3 mois de ciprofloxacine per os à la même dose et d'aérosol de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour).

Concernant le traitement des infections chroniques, le but est de diminuer la quantité de PA présente dans l'organisme du patient. Le traitement se décompose en deux phases :

- le traitement des exacerbations : pour ce cas-ci, la voie IV est la voie préférentielle ; l'antibiotique utilisé dépend du dernier antibiogramme et de la tolérance du patient au dernier traitement. Le choix des antibiotiques se fait parmi les carboxypénicillines, les uréidopénicillines, les céphalosporines et les pénèmes. Une bithérapie d'emblée est recommandée pour éviter l'apparition de souches résistantes. Il est recommandé pour ce traitement une β -lactamine et de la tobramycine en association pendant au moins 14 jours. S'il s'agit de souches multi-résistantes, une trithérapie est recommandée ; elle correspond à la bithérapie citée plus haut associée à la ciprofloxacine per os (posologie de 30 mg/kg/j en 2 prises). La colistine en IV reste une solution possible. Pendant cette cure l'aérosolthérapie n'est pas recommandée.
- le traitement systématique programmé de l'infection chronique : il existe un schéma d'antibiotique inhalé où le patient suit un traitement pendant 28 jours avec une posologie de 300 mg 2 fois par jour de tobramycine (TOBI®) ; les 28 jours suivants, le traitement est suspendu jusqu'au mois prochain. Ce schéma est possible à partir de 6 ans.

Toute aggravation de l'état du patient doit faire évoluer son traitement habituel vers un traitement IV. Les cures trimestrielles en IV sont utiles pour les personnes ayant des problèmes d'observance ou chez qui la voie IV apporte de meilleurs résultats. La ciprofloxacine per os peut être donnée en intercure d'antibiotiques en IV. L'azithromycine et les macrolides peuvent être une alternative au traitement de PA ; même s'ils ne sont pas actifs directement sur PA, ils agissent sur les facteurs de virulence de PA et possèdent une action anti-inflammatoire. Le traitement par des macrolides per os doit être réévalué au bout de trois mois.

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

	clavulanique [E] ; maximum 1 200 mg/j acide clavulanique [A])		
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>

Tableau 5 : Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA [43]

Nom (ordre alphabétique)	Posologie	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Tobramycine (si âge >6 ans)	600 mg/j	2	=
Colistine	1 à 6 millions d'unités/j	1 à 3	Hors AMM

Tableau 6 : Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à PA [43]

Nom (ordre alphabétique)	Posologie	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	40 mg/kg/j (E) 1 à 1,5 g/j (A) Maximum 1500 mg/j (E) (A)	2	=
Azithromycine (hors AMM chez l'enfant)	250 à 500 mg/j	1	>

Tableau 7 : Principaux antibiotiques utilisés per os dans l'infection à PA [43]

Il est à noter la présence de deux nouvelles formes : [39] [42]

- aztréonam (Cayston®) en nébulisation : cette molécule est un antibactérien de la famille des monobactames agissant sur la paroi des cellules. Il s'agit d'une forme

contenant 75 mg d'antibiotique à reconstituer avec 1 mL de diluant stérile fourni et à administrer 3 fois par jour par cycles de 28 jours suivis d'une fenêtre thérapeutique de 28 jours. Un traitement par bronchodilatateur en nébulisation doit être réalisé avant.

- colistiméthate (Colobreathe[®]) : il se présente sous forme de poudre sèche à inhaler. Il s'agit d'un antibiotique polypeptide cyclique de la famille des polymyxines agissant sur les membranes des cellules. La posologie est de 1 gélule à inhaler 2 fois/jour, quel que soit l'âge. L'intervalle entre deux prises doit être le plus proche possible de 12h.

2.1.2.4. Traitements associés non systématiques

☞ Corticoïdes : [43] [45]

- place des corticoïdes per os dans la mucoviscidose :

Ils possèdent deux indications : le traitement de l'ABPA et la non amélioration de la fonction respiratoire après une antibiothérapie de 14 jours prescrite pour une exacerbation. Les cures de corticoïdes sont réservées pour des périodes courtes, étant donné leurs répercussions sur l'équilibre glycémique et la croissance. La posologie de la corticothérapie conseillée, en période n'excédant pas 2 semaines, est de 1 mg/kg/j pour l'adulte et est comprise entre 1 et 2 mg/kg/j pour l'enfant.

- place de la corticothérapie inhalée : elle n'est pas recommandée pour la mucoviscidose mais elle peut être utilisée pour traiter un asthme associé. L'arrivée sur le marché de spécialités sous forme de poudres sèches rend l'utilisation des nébulisations moins fréquente.

☞ Anti-inflammatoire non stéroïdiens : [43] [46]

Les anti-inflammatoires pourraient être utilisés pour traiter l'inflammation des voies aériennes mais aucune molécule n'est recommandée en France. Dans l'article de LANDS L. C., STANOJEVIC S, l'ibuprofène à dose élevée a été donné à des enfants et une amélioration significative des valeurs respiratoires a été remarquée. Les auteurs concluent que les AINS pourraient avoir une action bénéfique dans la mucoviscidose.

☞ **Azithromycine : [48]**

Il existe trois-sous types de macrolides :

- ceux à 14 atomes de carbone (clarithromycine, érythromycine, roxithromycine)
- ceux à 15 atomes de carbone (azithromycine)
- ceux à 16 atomes de carbone (josamycine, midécamycine et spiramycine)

Les macrolides ayant une activité anti-inflammatoire sont ceux possédant soit 14 atomes de carbone soit 15 atomes. Dans la mucoviscidose, l'azithromycine est utilisée. La prise d'azithromycine à 250 ou 500 mg/j pendant 6 mois entraîne une réduction des traitements antibiotiques, une amélioration constante du VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde) et de la CV (capacité vitale). Après une prise d'azithromycine à 250 mg/j pendant 3 mois, il est mis en évidence une amélioration de la VEMS et de la CV, une réduction de la durée de l'antibiothérapie IV, une amélioration de la qualité de vie et une diminution de la protéine C.

☞ **Bronchodilatateurs : [43] [48]**

Il n'y a que peu de preuves en faveur de l'utilisation des bronchodilatateurs. Les anticholinergiques ne sont pas utilisés dans la mucoviscidose car ils entraînent un effet délétère sur la viscosité du mucus et une possible diminution de la clairance muco-ciliaire. Les bêta-2-mimétiques ont des effets bénéfiques sur les signes cliniques respiratoires et auraient une capacité à diminuer les infections. Les bêta-2-mimétiques peuvent être prescrits dans trois situations :

- lors des périodes d'exacerbations : l'utilisation des bêta-2-mimétiques à courte durée d'action en nébulisation permet de rétablir les valeurs de la fonction respiratoire. Il convient de rester prudent avec une atteinte respiratoire sévère, car il existe un risque de décompensation respiratoire.
- les bêta-2-mimétiques au long cours en période stable. L'indication est basée sur la clinique et la gêne respiratoire des patients (toux, dyspnée, tolérance à l'effort). Le bénéfice clinique motive la prescription de ces bêta-2-mimétiques mais il doit faire l'objet d'une réévaluation régulière.
- des inhalations de bêta-2-mimétiques à courte durée d'action peuvent être réalisées avant les séances de kinésithérapie pour en améliorer le travail. Les bêta-2-mimétiques à courte durée d'action peuvent aussi être utilisés avant la prise de certains médicaments pour éviter des bronchospasmes.

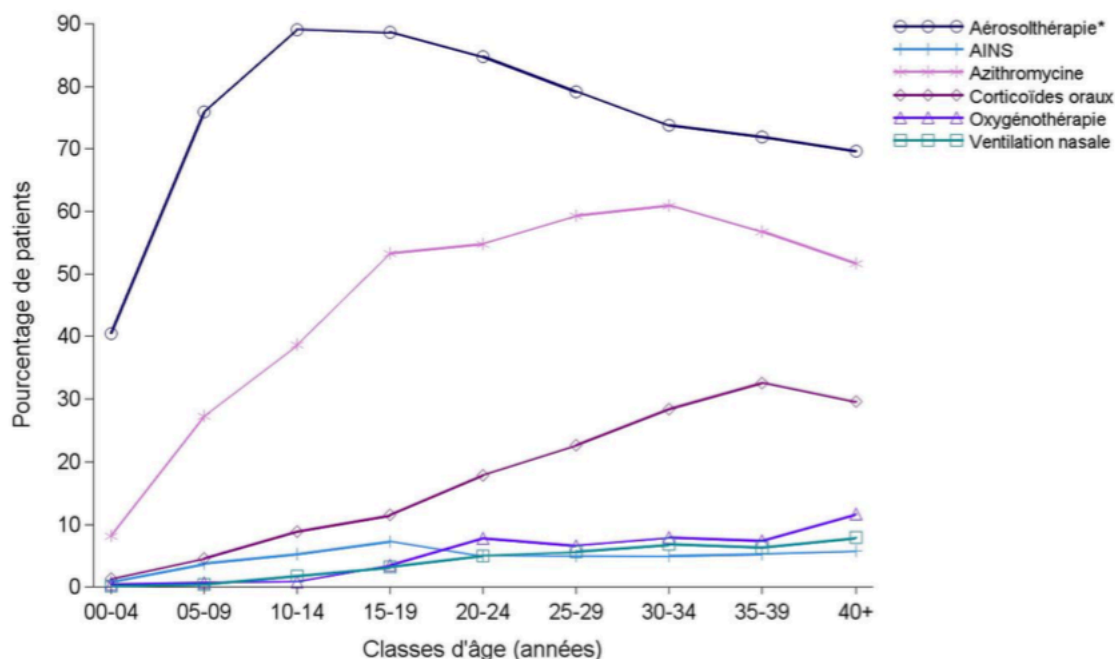


Figure 12 : Récapitulatif de thérapeutiques à visée respiratoire dans la mucoviscidose classées par âge [9]

2.1.3. Oxygénothérapie [18]

L'oxygénothérapie intervient dans les phases de décompensation respiratoire et d'insuffisance respiratoire qui marquent la fin de vie du patient atteint de mucoviscidose. Il s'agit d'épisodes pouvant amener le patient à être admis en réanimation pour cause d'hypoxie. L'oxygénothérapie peut être amenée par différentes ventilations :

- ventilation non invasive : elle est utilisée en cas de besoin d'assistance respiratoire ;
- ventilation invasive : elle est utilisée lors de la phase terminale de la maladie.

2.2. Prise en charge de la sphère digestive

2.2.1. Traitement des troubles pancréatiques

2.2.1.1. Insuffisance pancréatique exocrine [18] [39] [49]

Chez les patients atteints de mucoviscidose, les troubles d'insuffisance pancréatique exocrine sont fréquents et ont pour conséquence une mauvaise absorption des aliments et donc une dénutrition.

Pour traiter l'insuffisance pancréatique exocrine, des extraits pancréatiques sont prescrits. Ces derniers apportent des enzymes pancréatiques (lipases, protéases, amylases) nécessaires à la digestion des aliments. Ces médicaments permettent d'améliorer l'absorption digestive et donc de diminuer les fractions non absorbées responsable de la stéatorrhée.

Les doses recommandées en unités lipase (UL) pour une alimentation normale sont :

- . nourrisson : 2 000 à 4 000 UL/120 mL de lait ou par tétée chez l'enfant au sein.
- . enfant : avant l'âge de 4 ans, la posologie est de 1000 UL/kg et par repas. Après 4 ans, la posologie est de 500 UL/kg par repas à raison de 3 repas par jour. Il ne faut pas dépasser 100000 UL par jour.
- . adolescent et adulte : ne pas dépasser 250 000 UL/j soit 10 gélules à 25 000 UL/j.

Les gélules peuvent être mélangées à la nourriture des enfants mais ils ne doivent pas mâcher les gélules ni les croquer car il existe un risque d'ulcérations buccales. Pour les adultes, la prise est réalisée ainsi : une demi-dose est prise au milieu du repas et le reste à la fin du repas.

Les différentes spécialités sont Créon® (12000 UL, 25000 UL, 40000 UL), Eurobiol® (12500 UL, 25000 UL, 40000 UL). Créon 5000 UL® pour les jeunes enfants est soumis à une ATU nominative.

2.2.1.2. Diabète [49]

Les objectifs du traitement sont :

- contrôler l'hyperglycémie pour réduire les complications du diabète.
- tenir compte du traitement de la mucoviscidose et du mode de vie du patient.
- maintenir un état nutritionnel optimal et aider au maintien de la fonction respiratoire.

Le diabète de la mucoviscidose est caractérisé par une insulino-pénie, le traitement par l'insuline est donc le traitement de référence. L'insuline peut être donnée selon différents schémas thérapeutiques mais le plus souvent, ces schémas impliquent deux prises par jour avec un mélange d'insuline rapide et d'insuline intermédiaire. Le schéma peut être amené à évoluer pour prendre en compte une insulino-résistance ou une corticothérapie par exemple.

2.2.2. Reflux gastro-œsophagien [50]

La prise en charge des RGO est mise en place dès qu'ils sont évoqués par le patient. Au départ, des conseils hygiéno-diététiques aident à soulager ces reflux. Les premiers traitements médicamenteux sont les prokinétiques comme le métoclopramide (Primperan®). Si le RGO persiste, des anti-H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons sont indiqués.

2.2.3. Troubles hépatobiliaires [3] [18] [39] [49] [52]

☞ Acide ursodésoxycholique :

Il s'agit d'un acide biliaire utilisé pour substituer le défaut de bile présent chez les patients CF. Cela permet de dissoudre la lithiase biliaire par une évacuation de la bile composée de cholestérol.

Les médicaments à base d'acide ursodésoxycholique sont indiqués dans les lithiases biliaires et les hépatopathies cholestatiques chroniques (cirrhose biliaire primitive et atteinte hépatique), pathologies rencontrées dans la mucoviscidose.

Les différentes spécialités disponibles sont : Delursan® 250 mg, Cholurso® 250 mg et 500 mg et Urosolvan® 200 mg, sous forme de comprimés ou de gélules. Il existe une spécialité Ursofalk® en solution buvable, disponible en ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominative pour les nourrissons. La posologie recommandée est de 20 mg/kg/jour en 2 prises matin et soir pendant un repas.

☞ Traitements des complications des cirrhoses :

Les complications de la cirrhose sont prises en charge de façon symptomatique.

2.2.4. Correction des troubles nutritionnels [26] [49] [52]

Les apports nutritionnels chez les patients atteints de mucoviscidose doivent souvent être supérieurs aux apports journaliers recommandés. Des apports de 120 % à 150 % des

AJR sont préconisés. Les besoins sont différents entre les nouveau-nés et les adultes sont différents. Des recommandations sont citées en Annexe 2.

Pour atteindre ces objectifs d'AJR, le patient doit être orienté dès son plus jeune âge vers les aliments à forte teneur en calories (produits laitiers, fromages à 40 % de matières grasses et sucres lents). Un suivi par une diététicienne est important pour maintenir l'état nutritionnel du patient.

Un apport en proportion adéquate d'extraits pancréatiques est indispensable pour obtenir une absorption des aliments satisfaisante.

Les patients atteints de mucoviscidose ont des besoins augmentés en sel et en eau, surtout durant les périodes de forte température provoquant un excès de transpiration. Chez le nourrisson, des solutés de réhydratation peuvent être donnés.

Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont moins bien absorbées dans la mucoviscidose et sont prescrites dès le diagnostic pour éviter d'éventuelles carences. La vitamine K n'est donnée que lors des carences avérées et lors de la première année de vie du patient. Les recommandations mises en places pour les supplémentations figurent en Annexe 3. Des supplémentations en oligo-éléments peuvent être données en cas de carences.

Lors des épisodes de dénutrition importante, une assistance nutritive peut être mise en place avec des suppléments nutritionnels oraux ou *via* une nutrition entérale ou parentérale.

2.3. Thérapeutiques visant le gène CFTR ou la protéine CFTR

2.3.1. Thérapeutique visant le gène CFTR [7] [33]

Cette approche de traitement de la mucoviscidose par le biais de la thérapie génique a été envisagée dès l'identification du gène de la mucoviscidose, c'est à dire en 1989.

L'avantage par rapport aux thérapeutiques visant la protéine CFTR est qu'elle agirait indépendamment des différentes mutations. Le principe théorique repose sur l'insertion de cDNA (complementary DNA) dans le génome des cellules épithéliales. Celui-ci est produit à partir d'ARN CFTR sain. Ce cDNA permettrait la production de protéine CFTR saine au lieu d'une protéine CFTR mutée.

Une approche a été effectuée par « UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium » [7] avec des vecteurs non viraux pour apporter ces cDNA. Les premiers résultats sont

encourageants mais aucune thérapie génique ne devrait être disponible dans un avenir proche faute de résultats cliniques significatifs.

2.3.2. Thérapeutique visant la protéine CFTR [7]

Les thérapeutiques visant la protéine CFTR doivent tenir compte des différentes mutations existantes dans la mucoviscidose. Par exemple, pour une mutation de type 1 où les protéines CFTR ne sont pas amenées à terme à cause d'un codon stop, le principe théorique est d'essayer de contourner le codon stop ou de le remettre en route pour rendre la protéine CFTR de nouveau active.

2.3.2.1. Ivacaftor (Kalydeco®) [7] [33]

En France, cette molécule a obtenu son AMM, en 2012. L'ivacaftor se fixe sur les canaux CFTR et augmente leur probabilité d'ouverture. Lors des études, il a été mis en évidence chez les sujets testés (ayant une mutation de classe 3) une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution des exacerbations et une prise de poids.

La posologie citée dans l'AMM de 2012 est de 150 mg matin et soir après un repas riche en graisses chez les patients ayant plus de 6 ans et au moins une mutation G551D.

En 2015, une extension d'indication aux patients âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus, porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR a été accordée. Les mutations concernées sont les suivantes : G178R, S549N, G551S, G1244E, S1251N, S1255P et G1349D.

L'ivacaftor a été testé pour les mutations de type 2 et il n'est pas efficace seul. L'ivacaftor pourrait avoir une efficacité sur les mutations de classe 4, et lors d'une étude, il a été montré une amélioration du chlorure sudoral, du score respiratoire et du VEMS. Une AMM a ainsi été donnée aux USA par la FDA (Food and Drug Administration) pour les patients de plus de 18 ans ayant une mutation R117H.

2.3.2.2. Ivacaftor et lumacaftor [7] [26]

L'ivacaftor seul n'a pas d'efficacité sur les mutations de classe 2 mais l'association de deux molécules à savoir l'ivacaftor potentialisateur et le lumacaftor correcteur, a montré des résultats sur ces mutations.

L'association de 250 mg d'ivacaftor 2 fois par jour avec 600 mg une fois par jour ou 400 mg deux fois par jour de lumacaftor (Orkambi®) a montré une amélioration de la fonction

respiratoire, une diminution des épisodes d'expectorations et des hospitalisations. Il est à noter que le VEMS du groupe placebo ne s'est pas dégradé durant la période d'observation.

En France, une ATU de cohorte a été délivrée par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) pour cette association à partir du mois d'octobre 2015.

De nouveaux traitements, vis-à-vis de CFTR mais aussi sur le plan symptomatique sont actuellement en cours d'essai. (Annexe 4)

2.4. Greffe [9] [53]

Dans les années 80, les greffes réalisées pour la mucoviscidose étaient toujours des greffes cœur-poumon. Aujourd'hui, les greffes proposées sont bi-pulmonaires ; en effet, si un seul poumon est greffé, l'ancien peut contaminer le poumon greffé. La transplantation pulmonaire est le dernier recours lors d'une insuffisance respiratoire avancée. La greffe peut aussi concerner d'autres organes comme le cœur, le pancréas, le foie, suivant l'atteinte.

En 2014, 80 % des greffes réalisées sur des patients atteints de mucoviscidose étaient des greffes pulmonaires. (Annexe 5)

2.5. Éducation thérapeutique [54]

L'OMS (organisation mondiale de la santé) définit l'éducation thérapeutique ainsi : « l'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

L'éducation thérapeutique se déroule selon le schéma suivant : diagnostic éducatif, contrat d'éducation, mise en œuvre de l'éducation.

2.5.1. Mise œuvre de mesures d'hygiène dans la mucoviscidose [55]

Voici quelques exemples de mesures d'hygiène recommandées pour le domicile :

- se laver fréquemment les mains avec des savons liquides de préférence
- nettoyer quotidiennement les lieux de vie

- nettoyer avec attention les fruits et légumes consommés crus
- ne pas mettre trop de plantes dans la maison pour éviter la propagation possible de germes
- passer régulièrement à la javel les sanitaires et la salle de bains ou de douches.
- changer régulièrement de brosses à dents, considérées comme des nids à germes.

2.5.2. Mise en œuvre d'une vaccination efficace [56] [57]

Les vaccinations classiques (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, vaccin pneumococcique 7 valences conjuguées ou 23 valences, *Haemophilus influenzae* b, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole) sont recommandées pour les enfants.

Le vaccin contre la grippe ainsi que celui pour l'hépatite A sont recommandés pour le patient atteint de mucoviscidose (enfants et adultes).

Les rappels de vaccination concernant la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont recommandés pour les adultes atteints de mucoviscidose.

2.5.3. Modes de vie [12]

Pour les personnes atteintes de mucoviscidose, plusieurs règles de vie sont importantes à adopter comme l'éviction du tabac et des allergènes (litière adaptée, animaux de compagnie). Les enfants doivent être gardés préférentiellement de façon individuelle.

Le sport, ou au moins une activité physique régulière, doit être encouragé pour aider à maintenir les performances respiratoires. L'aide d'un psychologue et d'une assistante sociale peut être nécessaire.

2.5.4. Observance [12]

L'observance est importante dans le traitement de la mucoviscidose comme dans toute maladie chronique. Si une non-observance est remarquée, une aide de psychothérapie de soin peut être proposée ; un changement de médecin référent peut aussi être réalisé.

3. Création d'une fiche pour l'équipe officinale

Le but de cette thèse est notamment d'élaborer une fiche à l'intention d'équipes officinales pour leur permettre de mieux connaître la mucoviscidose et mieux comprendre ses traitements.

Cette dernière partie est divisée en trois volets :

- le premier volet présente le questionnaire destiné aux équipes officinales afin de mettre en évidence les points importants à préciser dans la fiche,
- le deuxième volet traite les réponses recueillies auprès des équipes officinales,
- le dernier volet concerne l'élaboration de la fiche.

3.1. Questionnaire

3.1.1. But du questionnaire

Ce questionnaire permet d'évaluer les connaissances du pharmacien d'officine et de son équipe sur la mucoviscidose et ses traitements ; l'objectif est de dégager les points essentiels devant figurer dans la fiche d'aide à l'intention des équipes officinales.

3.1.2. Eléments du questionnaire

Il se compose de six questions et dure environ 20 minutes. Ce questionnaire est présenté lors d'un entretien avec les équipes officinales, puis de façon individuelle avec des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie.

- 1) Le patient atteint de mucoviscidose nécessite-t-il une démarche "particulière" ? Quels éléments vont focaliser votre attention ? (sur l'ordonnance ou en cas d'automédication)
- 2) Que faut-il connaître de la pathologie pour une bonne prise en charge du patient ?
- 3) Que faut-il connaître à propos des médicaments utilisés dans le traitement ?
- 4) Que faut-il connaître des traitements non médicamenteux ?
- 5) Est-ce qu'une fiche récapitulative pourrait aider à cette prise en charge ?
 - pour que toute l'équipe officinale soit informée sur la pathologie.
 - pour l'accueil d'un nouveau collègue
- 6) Quels éléments devraient absolument y figurer ?

3.1.3. Rôle des différentes parties du questionnaire

Le questionnaire est en fait constitué de deux parties : la première est composée des quatre premières questions et permet d'évaluer les connaissances que possèdent les équipes sur la mucoviscidose et ses traitements. La deuxième partie consiste à définir les éléments souhaités par les équipes sur la fiche.

3.1.4. Officines interrogées

Les six officines sélectionnées ont au moins un patient ou au moins eu un patient atteint de la mucoviscidose. Elles sont réparties en milieu urbain, périurbain, rural et sont de tailles diverses. Le questionnaire a été réalisé dix fois dans ces six officines pour un total de quatorze personnes, sept pharmaciens et sept préparatrices.

3.2. Réponses au questionnaire

3.2.1. Première question

"Le patient atteint de mucoviscidose nécessite t-il une démarche "particulière" ? Quels éléments vont focaliser votre attention ? (sur l'ordonnance ou en cas d'automédication)"

Le rôle de cette première question est d'évaluer l'approche des équipes officinales par rapport à un patient atteint de mucoviscidose. Les réponses pour cette question ont été variées. Dans l'ensemble, les personnes interrogées ont une démarche particulière vis-à-vis de l'arrivée d'un patient atteint de mucoviscidose ou d'un proche. Une seule des six équipes reçoit le patient dans un espace confidentiel.

Les points qui ont retenu l'attention des équipes officinales sont les suivants :

- beaucoup de médicaments prescrits dont beaucoup de nouveaux
- des ordonnances avec une forte prédominance d'antibiotiques
- des posologies élevées.
- un conseil officinal difficile pour les pathologies courantes.

3.2.2. Deuxième question

"Que faut-il connaître de la pathologie pour une bonne prise en charge du patient ?"

Le but de cette question est d'évaluer le niveau de connaissances des équipes sur la mucoviscidose et ses symptômes.

Sur les dix questionnaires, les principales réponses ont été les suivantes :

- sept réponses mentionnent l'origine génétique de la mucoviscidose
- dans chaque questionnaire, les troubles respiratoires sont évoqués sans pour autant préciser la symptomatologie à chaque fois
- dans sept questionnaires, un mucus trop épais est évoqué
- dans la moitié des questionnaires, les troubles digestifs, pancréatiques ou hépatiques sont cités mais c'est la prescription de Créon® ou Delursan® qui leur a permis de mentionner ces symptômes. En effet, la prescription de ces médicaments (Créon® = substitut

d'enzymes pancréatiques et Delursan[®] = acide biliaire) leur avait paru initialement sans rapport, entraînant une recherche sur la cause de cette prescription

- parmi les conséquences de la mucoviscidose, le diabète est cité au contraire de l'infertilité qui n'est jamais mentionnée

- un seul questionnaire indique la fatigue comme un signe marquant de la maladie.

Dans l'ensemble, les équipes officinales sont donc conscientes des troubles respiratoires mais beaucoup moins des autres troubles (pancréatiques, hépatiques).

Eléments attendus	Fréquences dans les réponses
Existence de troubles respiratoires	100 %
Origine génétique de la mucoviscidose	70 %
Précision sur les troubles respiratoires (mucus, toux)	70 %
Existence de troubles digestifs	50 %
Asthénie	10 %

Tableau 8 : Synthèse des éléments cités sur les symptômes de la mucoviscidose.

3.2.3. Troisième question

"Que faut-il connaître à propos des médicaments utilisés dans le traitement ?"

Dans cette question, l'objectif est que les équipes officinales indiquent ce qui est, selon elles, le plus important à connaître à propos des médicaments. Cela doit permettre de relever les premiers éléments qui devront être présents sur la fiche. De manière attendue, les principaux points qui ont émergé sont les suivants :

- le mode d'administration et les moments de prises
- les effets secondaires et précautions d'emploi
- les conseils associés
- les contre-indications éventuelles

- les interactions avec les traitements.

Le mode d'administration et les moments de prises ont été mentionnés avec beaucoup d'intérêt, car les équipes ne connaissent pas toujours les rythmes de prises dans la mucoviscidose. De plus, le nombre élevé de médicaments prescrits complique les administrations.

Eléments cités	Fréquences dans les réponses
Modes d'administration et moments de prises.	60 %
Effets secondaires et précautions d'emploi.	40 %
Conseils associés	30 %
Contre-indications	20 %
Interactions	30 %

Tableau 9 : Synthèse des éléments cités pour la création d'une fiche.

3.2.4. Quatrième question

"Que faut-il connaître des traitements non médicamenteux ?"

Avec cette question, le but est d'évaluer les connaissances des équipes sur les parties non médicamenteuses du traitement de la mucoviscidose ; il convient de s'assurer que les équipes officinales ont conscience de l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire et multifactorielle de la mucoviscidose. Dans les dix questionnaires, les principales réponses concernent la kinésithérapie, la prise en charge nutritionnelle et le soutien psychologique.

Éléments cités	Fréquences dans les réponses
Kinésithérapie	90 %
Nutrition	30 %
Soutien psychologique	20 %

Tableau 10 : Synthèse des éléments cités sur les traitements non médicamenteux de la mucoviscidose.

3.2.5. Cinquième question

"Est-ce qu'une fiche récapitulative pourrait aider à cette prise en charge ?

- pour que toute l'équipe officinale soit informée sur la pathologie.
- pour l'accueil d'un nouveau collègue"

Les équipes officinales ont répondu, de façon unanime, que cette fiche peut être utile pour une meilleure connaissance de la maladie et de ses traitements.

3.2.6. Sixième question

"Quels éléments devraient absolument y figurer ?"

Les éléments suivants ont été cités :

- les différents traitements utilisés
- une information sur les posologies élevées
- l'évolution de la maladie selon l'âge et l'existence de différents degrés de sévérité
- conseils sur la prise des médicaments (conseils associés et chronobiologie) et sur la vie en générale (hygiène, diététique...)
- les effets indésirables des médicaments.

Eléments souhaités dans la fiche	Fréquence dans les questionnaires
Les différents traitements	80 %
Les posologies	80 %
Traduction clinique / différents degrés de sévérité de la maladie et son évolution selon l'âge *	70 % / 30%
Contre-indications ou éléments à éviter	70 %
Conseils associés	50 %
Chronobiologie des différents médicaments	40 %
Effets indésirables	40 %

Tableau 11 : Synthèse des éléments souhaités dans la fiche. * Dans les sept réponses obtenues sur la traduction clinique, trois demandes de précision sur l'évolution et les différents degrés de sévérité ont été formulées.

3.3. Création de la fiche

3.3.1. Idée de base

Le but de cette fiche est d'apporter une information claire et concise aux équipes officinales. Cette fiche est composée de quatre volets, pour que l'information soit la plus succincte possible tout en comportant les informations essentielles pour la compréhension globale de la pathologie.

Les données précédemment obtenues servent de trame pour l'ébauche de cette fiche. Dans un deuxième temps, cette ébauche est envoyée aux différentes équipes pour avoir leur retour et pouvoir finaliser la fiche.

3.3.2. Elaboration de la fiche

Une première ébauche a été réalisée ; elle est le résultat de l'analyse des réponses à la question 6 (tableau 11, page 67). Cette première ébauche a été donnée aux pharmacies pour recueillir leur avis. Il y a eu six retours, deux retours de pharmaciens et quatre retours de préparatrices. Ces retours indiquaient que la taille de la fiche était adaptée et que le contenu était simple et synthétique, avec une présence des informations essentielles. Une remarque a été faite sur les apports journaliers recommandés car la formulation n'était pas

claire. Les autres remarques concernaient la mise en forme de la fiche et ont été prises en compte pour une meilleure lisibilité.

Fiche d'informations sur la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie **d'origine génétique** qui se transmet sur le mode **autosomique récessif**. Elle concerne environ 1 naissance sur 4000 et 1 personne sur 25 est un porteur sain.

Ce défaut génétique agit sur les échanges d'ions de la protéine CFTR rendant **les sécrétions et le mucus plus épais et visqueux**.

Un **dépistage systématique** a été mis en place en **2002** en France permettant une prise en charge précoce.

La mucoviscidose touche **les voies respiratoires, le tractus gastro-intestinal, et les fonctions reproductrices**. **L'atteinte bronchique est responsable de la majeure partie de la mortalité**.

Selon les âges, la mucoviscidose présente une traduction clinique évolutive :

- nouveau-né et nourrisson (jusqu'à 2 ans) : le nouveau-né peut présenter un **retard des premières selles** (méconium), une **obstruction complète de l'intestin** (ileus méconial), et un **retard dans la prise de poids**. Des **troubles pulmonaires** ne sont pas à exclure (bronchiolites,...)
- enfant (2 à 15 ans) : dans cette période, la prise de poids est difficile à cause d'une **mauvaise absorption des aliments**, conséquence **d'une insuffisance pancréatique exocrine** très fréquente, d'une **toux fréquente et d'un reflux gastro-œsophagien** provoquant des nausées. **Des infections de l'arbre respiratoire et troubles respiratoires** sont fréquents et nécessitent des hospitalisations. Les germes incriminés sont souvent ***Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa***, ce dernier correspondant à un tournant dans la maladie
- adulte (à partir de 15 ans) : l'adulte atteint de mucoviscidose développe l'ensemble des symptômes décrits précédemment mais de façon plus importante et régulière. En outre, surviennent fréquemment **un diabète, des troubles hépatiques et une asthénie**

Traitements médicamenteux

Trois voies sont utilisées pour l'administration des médicaments : **per os, IV et inhalée.**

Troubles respiratoires :

- **Antibiotiques** : toutes les classes d'antibiotiques sont utilisées.

➤ **Effets secondaires communs :**

- ✓ per os : problèmes d'allergies, troubles gastro-intestinaux, candidoses
- ✓ par voie IV : réactions au point d'injection possibles
- ✓ par voie inhalée : bronchospasmes lors des séances d'aérosolthérapie

➤ **Effets secondaires spécifiques :**

- ✓ troubles rénaux et auditifs ; ex : aminosides (amikacine)
- ✓ troubles tendineux ; ex : fluoroquinolones (ciprofloxacine)

➤ **Interactions médicamenteuses :**

avec les macrolides comme l'érythromycine (inhibiteurs enzymatiques).

- **Fluidifiants** : leur rôle est de faciliter l'évacuation du mucus (éviter une prise après 18h pour limiter les expectorations nocturnes). Les deux principaux médicaments utilisés sont :

➤ **acétyl-cystéine** : Mucomyst[®], Exomuc[®]. **Attention : les mucolytiques sont contre-indiqués chez le nourrisson.**

➤ **rhDNase** : Pulmozyme[®]

- ✓ Traitement réservé aux patients atteints âgés de plus de 5 ans dont la capacité respiratoire est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.
- ✓ Administration par nébulisation à raison d'une ampoule de 2,5 mg/j. Les nébuliseurs ultrasoniques ne conviennent pas à ce médicament.

- **Bronchodilatateurs** : **bêta-2-mimétiques à courte durée d'action** ; leur rôle est de faciliter la respiration des patients, d'éviter les bronchospasmes provoqués par l'aérosolthérapie, d'augmenter le bénéfice de la kinésithérapie (inhalation avant les séances) et de favoriser l'absorption des médicaments utilisés par voie inhalée.

A savoir : le schéma habituel pour les médicaments à visée respiratoire administrés par aérosol est le suivant : **un bronchodilatateur puis un mucolytique, donnés avant la séance de kinésithérapie pour en faciliter le travail. Les antibiotiques sont administrés après la séance de kinésithérapie** pour une meilleure absorption.

Troubles pancréatiques :

- **Enzymes pancréatiques** : elles sont données pour compenser le défaut de production qui provoque une malabsorption digestive.

A savoir : la dose d'enzymes pancréatiques est à adapter selon les patients. **La prise se décompose généralement en deux temps** : la première moitié de la dose se prend en milieu de repas et l'autre en fin de repas. Les gélules peuvent être mélangées à la nourriture des enfants mais elles ne doivent pas être mâchées ni les croquées (risques d'ulcérations buccales).

- **Insulines** : le diabète de la mucoviscidose est caractérisé par une insulino-pénie. Le plus souvent, le schéma thérapeutique implique **deux prises par jour avec un mélange d'insuline rapide et d'insuline intermédiaire**.

Troubles hépatiques :

- **Acide ursodésoxycholique** : molécule utilisée pour compenser le défaut de bile.

- La posologie recommandée est de 20 mg/kg/jour en 2 prises matin et soir pendant un repas.
- **Spécialités** : Delursan[®] 250 mg, Cholurso[®] 250 mg et 500 mg, Urosolvan[®] 200 mg, sous forme de comprimés ou de gélules.

Les malades atteints de mucoviscidose ont des caractéristiques pharmacocinétiques différentes de celles de la population générale ; les médicaments restent moins longtemps dans l'organisme (clairance rénale élevée) et sont plus dilués (volume de distribution augmenté). Ces paramètres justifient l'emploi de **doses élevées d'antibiotiques, souvent supérieures à l'AMM**. Dans l'ensemble, les médicaments sont prescrits à des posologies fortes.

A savoir : des signes visibles comme une fatigue trop importante ou de la fièvre doivent conduire le patient à consulter le médecin.

La transplantation pulmonaire est le dernier recours lors d'une insuffisance respiratoire avancée. La greffe peut aussi concerner d'autres organes comme le cœur, le pancréas, le foie.

Traitements non médicamenteux : ces traitements sont la **kinésithérapie** qui est essentielle et quotidienne dans la vie du patient, et les conseils hygiéno-diététiques.

Conseils hygiéno-diététiques :

- Des apports journaliers supérieurs à la normale (**20 à 50 % en plus par rapport aux AJR**) sont recommandés pour compenser les défauts d'absorption ⇒ **privilégier les aliments à forte teneur en calories** : produits laitiers, fromages à 40 % de matières grasses et sucres lents.

- **Un suivi par une diététicienne est important pour maintenir l'état nutritionnel du patient.**

- **Des compléments de fer et vitamines liposolubles (A,D,E,K)** sont prescrits car ils sont moins bien absorbés en cas de mucoviscidose. **Les vitamines liposolubles sont mieux absorbées lors d'un repas riche en graisses**

- Lors d'épisodes de dénutrition, des compléments alimentaires ou même une nutrition entérale peuvent être mise en place

- **Un apport en sel normal** (6 à 8 grammes) dans l'alimentation **est essentiel pour compenser les pertes**. Un apport supplémentaire (2 à 6 grammes) peut s'avérer nécessaire notamment en cas de forte chaleur (augmentation des pertes)

- Une **vaccination à jour** est indispensable

- **Exemples de mesures d'hygiène :**

- **se laver fréquemment les mains** avec des savons liquides de préférence
- **nettoyer quotidiennement les lieux de vie ainsi que les fruits et légumes consommés crus**
- **éviter la fumée de cigarette.....**

Attention :

- à l'automédication qui est à éviter

- aux aliments susceptibles de modifier l'effet des médicaments (pamplemousse par exemple)

Conclusion

La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire qui touche, en France, 1 sur 4500 nouveau-nés soit environ 200 enfants chaque année. La mucoviscidose est depuis 2002, avec le dépistage systématique et la création des centres de références et de ressources de la mucoviscidose (CRCM), une pathologie diagnostiquée très tôt. Ce dépistage entraîne un suivi régulier réalisé par les CRCM et en ville, par des kinésithérapeutes, médecins généralistes, infirmiers, pharmaciens, nutritionnistes. La mucoviscidose touche principalement les voies respiratoires et le système digestif. De nombreuses thérapeutiques sont mises en place de façon précoce et améliorent à la fois la qualité et l'espérance de vie des patients atteints. Deux approches thérapeutiques co-existent : d'une part, une prévention de la dénutrition par un régime hypercalorique comprenant également certaines supplémentsations : vitamines A, D, E et K...fer, zinc, sélénium, magnésium et d'autre part, une action sur l'arbre bronchique et une prévention des infections respiratoires par des antibiotiques, des fluidifiants bronchiques,... Ces thérapeutiques restent cependant des traitements symptomatiques, sont contraignantes pour le patient et son entourage et leur amènent de nombreuses interrogations. Or, la pharmacie est un lieu facilement accessible pour ces patients et leurs questions. Une bonne connaissance de cette pathologie par l'équipe officinale est donc nécessaire.

Après des rappels sur la pathologie et ses traitements, il nous a semblé intéressant d'essayer de construire un outil synthétique qui rassemblerait les éléments essentiels pour une prise en charge efficace du patient à l'officine. Cette étude a été l'occasion de rencontrer des pharmaciens d'officine et des préparateurs, afin d'évaluer leurs connaissances sur la mucoviscidose et de répertorier des questions que se posent les équipes officinales. Sur la base de ces entretiens, une fiche de synthèse a été réalisée et soumise aux pharmaciens et à leur équipe. Leurs retours ont permis d'apporter quelques corrections sur la fiche qui, au final, a été appréciée par les équipes officinales ayant été sollicitées.

Il faut s'intéresser aussi aux progrès actuels de la recherche. Les espoirs de traitement reposent aujourd'hui sur la thérapie génique, qui consiste à introduire dans les cellules malades des gènes CFTR fonctionnant correctement. Des molécules synthétiques ou d'origine naturelle peuvent aussi offrir de nouvelles solutions thérapeutiques pour soulager les symptômes de la mucoviscidose.

Références bibliographiques

- [1] FRESNAIS E. « Thèse : *Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose : Enquête par questionnaire* ». Novembre 2011. Consulté le 15 juillet 2015.
- [2] TURCK D. « La mucoviscidose. Post'U de l'association Française de formation continue en Hepato-Gastro-Enterologie ». 2013. Consulté le 16 juillet 2015.
- [3] BREPSON C. «Thèse : *Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, depistes a la naissance, a l'hopital d'enfants a NANCY*». Avril 2010. Consulté le 17 juillet 2015.
- [4] NAVARRO J., BELLON G. « *La mucoviscidose* ». 2001. Consulté le 20 juillet 2015.
- [5] FÉREC C. « La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique ». 2011 à Brest. Consulté le 20 juillet 2015.
- [6] ARCHIVES DE PEDIATRIE : « Mucoviscidose. De la physiopathologie à la thérapeutique ». septembre 2003. Volume 10. Suppl.2 .p.317-380. Consulté le 21 juillet
- [7] 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.* 2016. Consulté le 22 juillet 2016.
- [8] LECO-FONDATION. «*Schéma transmission autosomique récessive* ». Disponible sur : < <http://www.leucofondation.com> > Consulté le 21 juillet 2015.
- [9] BELLIS G., DEHILLOTTE C., LEMONNIER L. « *Registre français de la mucoviscidose.* ». Disponible sur : < <http://www.vaincrelamuco.org> >. Mars 2016. Consulté le 20 août 2016.
- [10] Haute Autorité de Santé - « Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement ». Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail> > Consulté le 20 août 2016.
- [11] Haute Autorité de Santé. « *Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France*». Disponible sur : <

<http://www.has-sante.fr/portail/> > Consulté le 20 août 2016.

[12] Haute Autorité de Santé : « Mucoviscidose : protocoles national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ». Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail/>>. Novembre 2006. Consulté le 20 août 2016.

[13] Comité consultatif national d'éthique : « Avis N°83 « Le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose. ». Décembre 2003. Consulté le 21 août 2016.

[14] DERELLE J., HUBERT D., SCHEID P. « *La Mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* ». 1998. Consulté le 23 août 2016.

[15] EM|consulte : THUMERELLE C. : « L'infection respiratoire dans la mucoviscidose : le poids de l'infection dans l'évolution de la mucoviscidose, les prélèvements pour l'étude microbiologique des sécrétions bronchiques et les critères cliniques de l'infection ». Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com> > Avril 2003. Consulté le 22 août 2016.

[16] ARCHIVES DE PEDIATRIE : «Recommandations pour la prise en charge de la mucoviscidose». Décembre 2001 -volume 8-Suppl.5-P.797-924. Consulté le 25 août 2016.

[17] M. LE BOURGEOIS, E. BINGEN : « *Aspect microbiologique et stratégie thérapeutique dans la cf* ». Lett. Pneumol. Volume IV - no 4 - juillet-août 2001. Consulté le 22 août 2016

[18] MedQual, « Mucoviscidose : où en est-on en 2012 ? ». Fiche n°893. Consulté le 22 août 2016.

[19] BONNEL C. « Thèse : *Pseudomonas aeruginosa dans le cadre de la mucoviscidose* ». Janvier 2014. Consulté le 22 août 2016.

[20] MAGNIEN T. « Thèse : *Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de mucoviscidose* ». Décembre 2014. Consulté le 25 août 2016.

[21] DRAY XAVIER, HUBERT D., MUNCK A., MOREAU J., MARTEAU P. « Manifestations digestive de la mucoviscidose chez l'adulte ». Masson. 2005. Consulté le 27 août 2016.

[22] COLLIN H., BONTEMPS F. « Les vitamines. Cahier formation du moniteur

des pharmacies ». Numéro 217 .2014. Consulté le 28 août 2016

[23] GEOFFROY L., GONTHIER M. « *Le diabète chez l'enfant et l'adolescent* ». 2012. Consulté le 29 août 2016.

[24] LÉVY P. « *Exploration de la sécrétion pancréatique exocrine* ». 1998. Consulté le 30 août 2016.

[25] TRIVIN F. « Cahier de formation de biologie ». Bioforma. 2009. Consulté le 1 septembre 2016.

[26] DURIEU I. « Dossier mucoviscidose ». *Rev. Prat. Volume 65*. octobre 2015. Consulté le 1 septembre 2016.

[28] EM|consulte : SOGNI P., HUBERT D., CHRYSOSTALIS A. « Atteinte hépatique de la mucoviscidose ». Masson. Décembre 2005. Consulté le 2 septembre 2016

[29] NEGLIA J. P., FITZSIMMONS S. C., MAISONNEUVE P., SCHÖNI M. H., SCHÖNI-AFFOLTER F., COREY M., LOWENFELS A. B., FIBROSIS THE C., GROUP C. S. « The Risk of Cancer among Patients with Cystic Fibrosis ». *N. Engl. J. Med.* 23 février 1995. Vol. 332, n°8, p. 494-499. Disponible sur : < <http://www.nejm.org>> Consulté le 2 septembre 2016.

[30] PRULIÈRE-ESCABASSE V. « *Le nez, sphère ORL* ». Consulté le 3 septembre 2016.

[31] ROBERT J.-J. « Diabète de la mucoviscidose ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 31 mai 2005. Consulté le 3 septembre 2016.

[32] CHAOUAT A. « Le coeur pulmonaire chronique dans la BPCO. » Décembre 2009. Volume 26. n°10. p. 1184-1185. Consulté le 4 septembre 2016.

[33] DURUPT S., MAZUR S., REIX P. « La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques ». *Rev. Pneumol Clin*. 2015. Consulté le 3 septembre 2016.

[34] « Guide kiné vaincre la muco ». Disponible sur : <<http://www.vaincrelamuco.org>>. Consulté le 5 septembre 2016.

[35] REYCHLER G., FOURÉ H. « Kinésithérapie et mucoviscidose ». *Lett. Pneumol*. janvier 2010. Vol. XIII. N°1. Consulté le 10 septembre 2016.

[36] EM|consulte : STORNI V. « Place de la kinésithérapie respiratoire chez le nourrisson dépisté ». Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/> >. *Rev. Mal*.

Respir. Avril 2003. Consulté le 6 septembre 2016.

[37] DUBUS J.-C. « Aérosolthérapie dans la mucoviscidose ». *Rev. Mal. Respir.* 2008. Consulté le 6 septembre 2016

[38] Vaincre la muco : « *Aérosolthérapie par nébulisations. Des médicaments dans les nuages* ». Janvier 2012. Consulté le 6 septembre 2016.

[39] *Guide Pratique Des Médicaments Dorosz 2016*. Consulté le 7 septembre 2016.

[40] EM|consulte : « Place de la rhDNase dans la mucoviscidose ». Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/> > Consulté le 7 septembre 2016 août 2016.

[41] Haute Autorité de Santé « *Sortie de la réserve hospitalière. Pulmonzyne* ». Disponible sur : < <http://www.has-sante.fr/portail> > 2004. Consulté le 7 septembre.

[42] DUBUS J.-C., BASSINET L., CHEDEVERGNE F., DELAISI B., DESMAZES-DUFEU N., REYCHLER G., VECCELLIO L. « Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ? ». *Rev. Mal. Respir.* 2013. Consulté le 8 septembre 2016.

[43] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE. « Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie ». *Novembre 2002*. Consulté le 9 septembre 2016.

[44] SARDET A. « Infections à *Staphylococcus aureus* : quand et comment traiter ? ». *Rev. Mal. Respir.* 2003. Consulté le 10 septembre 2016.

[45] CLÉMENT A., EPAUD R., TAMALET A., FAUROUX B. « Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose : Place de la corticothérapie. » *Rev. Mal. Respir.* Avril 2003. Consulté le 13 septembre 2016.

[46] LANDS L. C., STANOJEVIC S. « Le traitement médicamenteux oral non stéroïdiens pour réduire l'inflammation pulmonaire et la détérioration de la fonction pulmonaire chez les personnes atteintes de mucoviscidose | Cochrane » Disponible sur : < <http://www.cochrane.org/fr/> > Consulté le 22 septembre 2016.

[47] LANGELOT M., CELLERIN L., GERMAUD P. « Effets anti-inflammatoires des macrolides ». *Rev. Pneumol Clin.* 2006. Consulté le 20 septembre 2016.

[48] DOMINIQUE S. « Mucoviscidose et bronchodilatateurs par voie inhalée ». *Rev. Mal. Respir.* 2003. Consulté le 22 septembre 2016.

[49] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE. « Conférence de consensus. Prise

en charge du patient atteint de mucoviscidose. Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. » Novembre 2002. Consulté le 23 septembre 2016.

[50] MUNCK A. « Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant ». *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 31 mai 2005. Consulté le 24 septembre 2016.

[51] EL-RIFAI N., GOTTRAND F. « Rôle de l'acide ursodésoxycholique dans le traitement des cholestases de l'enfant. » *Masson*. 2004. Consulté le 26 septembre 2016.

[52] Vaincre la mucoviscidose. « *L'adulte muco et son alimentation* » .2007. Consulté le 27 septembre 2016.

[53] Vaincre la mucoviscidose : « *Greffe et mucoviscidose* ». 2006. Consulté le 28 septembre 2016.

[54] DAVID V., IGUENANE J., RAVILLY S. « L'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose : quelles compétences pour le patient ? ». *Rev. Pneumol Clin*. 2007. Consulté le 27 septembre 2016.

[55] Vaincre la mucoviscidose. « *Les questions médicales. Recommandations pour la prévention, l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la mucoviscidose* ». Consulté le 27 septembre 2016

[56] COLLIN H., BLANC A. « Le calendrier vaccinal ». *Monit. Pharm. Numéro 3144*. Octobre 2016. Consulté le 28 septembre 2016.

[57] « *Calendrier des vaccinations et des recommandations vaccinales 2015* ». Consulté le 30 septembre 2016.

Table des annexes

Annexe 1. Répartition des géotypes les plus fréquents	86
Annexe 2. Recommandations diététiques pour les patents CF	87
Annexe 3. Posologies de vitamines selon les âges	89
Annexe 4. Traitement visant à améliorer la fonction de la protéine CFTR en développement dans la mucoviscidose	90
Annexe 5. Caractéristiques des patients sur liste d'attente et transplantés	91

Annexe 1. Répartition des génotypes les plus fréquents [9]

Génotypes	Nombre de patients	Proportion (en %)
F508del / F508del	2674	42.1 %
F508del / G542X	184	2.9 %
F508del / N1303K	131	2.1 %
F508del / 2789+5G->A	105	1.7 %
F508del / 1717-1G->A	95	1.5 %
F508del / R117H	80	1.3 %
F508del / R553X	64	1.0 %
F508del / G551D	59	0.9 %
F508del / 3272-26A->G	55	0.9 %
F508del / 3849+10kbC->T	55	0.9 %
F508del / L206W	46	0.7 %
F508del / D1152H	43	0.7 %
F508del / I507del	41	0.6 %
F508del / W1282X	39	0.6 %
F508del / R347P	38	0.6 %
F508del / Y122X	38	0.6 %
F508del / 2183AA->G	33	0.5 %
F508del / A455E	30	0.5 %
F508del / R1162X	30	0.5 %
F508del / Y1092X	24	0.4 %
F508del / 5T	23	0.4 %
F508del / S945L	23	0.4 %
F508del / 1078delT	22	0.3 %
F508del / 711+1G->T	22	0.3 %
F508del / G85E	22	0.3 %
N1303K / N1303K	22	0.3 %
F508del / 1811+1.6kbA->G	21	0.3 %
F508del / 3120+1G->A	21	0.3 %
F508del / 3659delC	21	0.3 %
F508del / E60X	20	0.3 %
G542X / G542X	20	0.3 %
F508del / S1251N	19	0.3 %
F508del / 394delTT	18	0.3 %
F508del / R334W	18	0.3 %
G542X / F508del	18	0.3 %
F508del / R347H	17	0.3 %
N1303K / F508del	17	0.3 %
F508del / W846X	16	0.3 %
711+1G->T / 711+1G->T	14	0.2 %
Y122X / Y122X	14	0.2 %
F508del / 621+1G->T	13	0.2 %
F508del / R1066C	13	0.2 %
F508del / 2184insA	12	0.2 %
F508del / R1070W	11	0.2 %
Autres génotypes <i>CFTR</i>	1741	27.4 %
Sous Total (génotypes renseignés)	6042	95.1 %
F508del / Non renseigné	101	1.6 %
Autre / Non renseigné	73	1.1 %
Non renseigné / Non renseigné	140	2.2 %
Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés)	314	4.9 %
Total	6356	100.0 %

Annexe 2. Recommandations diététiques pour les patents CF [26]

Recommandations diététiques pour les nourrissons atteints de mucoviscidose

Objectifs	Recommandations théoriques	Recommandations pratiques
Anthropométrie		
Objectifs de croissance staturopondérale	50 ^e percentile* du poids idéal pour la taille et percentile de la taille cible**	
Eau Allaitement	100-200 mL/kg/j Maternel ou artificiel Hydrolysats si iléus méconial et/ou dénutrition importante	Boisson à volonté, en privilégiant les solutés antidiarrhéiques Dans lequel on va rajouter la supplémentation sodée, protéique, et calorique journalière pour atteindre les objectifs
Protides	2-3 g/kg/j	Si allaitement maternel : une tétée supplémentaire avec un lait 1 ^{er} âge
Glucides	20 g/kg/j	
Lipides	7-8 g/kg/j (soit 45-50 % de la ration énergétique totale)	Suppléments acides gras polyinsaturés : huile ou poudre de TCM, Isio4
Calories	150 kcal/kg/j	Supplémentation énergétique (dextrine maltose, MagicMix, huile)
Extraits pancréatiques	1 000-2 000 UI de lipase pour 120 mL de lait	Spécialité Creon 5 000 U/CM Donner dans un peu de compote avant le repas Vérifier l'absence de granules résiduels dans la bouche (risque d'ulcération)
Sels minéraux	Na : 5 meq/kg/j*** K : 2-3 meq/kg/j Ca : 60-80 mg/kg/j P : 30-50 mg/kg/j	Supplément de NaCl dans le biberon (ampoules NaCl 5,85 % : 1 mL = 1 mEq ; ou gélules de sel) L'apport sodé doit être adapté en fonction de la natriurèse (viser un rapport Na/K > 1 et/ou Na/créatinine urinaire compris entre 17 et 52). Augmenter en cas de forte chaleur et dans toutes les circonstances qui favorisent la perte de sel (diarrhée, fièvre, iléostomie...)
Vitamines	A : 1 500 UI/j D : 1 000 UI/j (D3 si possible) E : 40-50 UI/j (soit 27 mg à 35 mg) avant 1 an et 100 UI/j (soit 70 mg à 270 mg) au-delà. K : 4-10 mg par semaine	Opthérapie orale : Uvestérol ADEC : 0,2 mL pour 1 dose soit 3 000 UI de vitamine A, 1 000 UI de vitamine D2, 5 mg de vitamine E et 50 mg de vitamine C Vitamine E Cambridge (100 mg = 150 UI/mL) ou Vedrop 50 mg = 75 UI/mL
Oligo-éléments	Fer : 1-2 mg/kg/j Zinc : 300-500 µg/kg/j Sélénium : 4-6 µg/kg/j	RuboZinc : 15 mg = 1 cp par jour (écrasé)

Recommandations diététiques pour les sujets atteints de mucoviscidose en fonction de l'âge

Objectifs	Recommandations théoriques	Recommandations pratiques
Anthropométrie		
Objectifs de croissance staturopondérale	Percentile de la taille cible et 50 ^e percentile du poids idéal pour la taille	
Eau	3-10 ans : 60-80 mL/kg/j adolescent, adulte : 35 mL/kg/j	Boisson à volonté, à augmenter en cas de chaleur
Chlorure de Na	3-10 ans : de l'ordre de 3 mg/kg/j ; adolescent, adulte : au minimum 8 g/j	Favoriser les aliments riches en sel et resaler les plats. Augmenter en cas de forte chaleur et dans toutes les circonstances qui favorisent la perte de sel (diarrhée, fièvre...)
Protides	15 % des AET	Favoriser viande, poisson, œufs et produits laitiers
Glucides	50-55 % des AET	Favoriser les féculents (plus que les sucres rapides)
Lipides	1-3 ans : 45-50 % des AET; > 3 ans : 30-35 % des AET	Favoriser les huiles avec acides gras polyinsaturés
Calories	120-150 % des apports nutritionnels conseillés	
Extraits pancréatiques	1 000-3 000 UI de lipase/kg/repas et 250 à 750 UI lipase/kg/collation sans dépasser 10 000 UI lipase/kg/j chez l'enfant et 250 000 UI lipase/j chez l'adulte	Creon 12 000 ou 25 000 U/gel ou Eurobiol 12 500, 25 000 par gel
Vitamines	A : 5 000 UI/j, D : 1000 UI/j (D3 si possible) E : 200-500 UI K : 5 mg tous les jours	

Annexe 3. Posologies de vitamines selon les âges [26]

Posologie	Enfant de moins de 2 ans	Enfant de plus de 2 ans
Vitamine A	1 500 UI/j (450 µg/j)	5 000-10 000 UI/j (1 500-3 000 µg/j)
Vitamine D	800 UI/j (20 µg/j)	1 000 UI/j (25 µg/j)
Vitamine E	50 U/j (33 mg/j) avant 1 an et 100 UI/j (67 mg/j) au-delà	200 UI/j (133 mg/j), ne pas dépasser 1 000 UI/j (667 mg/j)
Vitamine K	4-10 mg/semaine	non systématique
Fer	NA	10-20 mg/j
Zinc	NA	10-20 mg/j
Sélénium	NA	50-150 µg/j

Annexe 4. Traitement visant à améliorer la fonction de la protéine CFTR en développement dans la mucoviscidose [26]

Molécule	Développement	Patients éligibles si porteurs de :
Lumacaftor et ivacaftor (Orkambi) VX-661 associé à ivacaftor Riociguat QBW251 Miglustat N91115 QR-010 GLPG2222	AMM aux États-Unis Phase III Phase II Phase II Phases II Phases I-II Phases I-II Phases I-II	deux mutations F508del
Ataluren	Phase III	mutation entraînant un codon stop sur l'ARN
Ivacaftor QBW251 GLPG1837	Commercialisé Phase II Phases I-II	mutation <i>gating</i> ou autres mutations spécifiques

Traitements symptomatiques en développement pour la mucoviscidose [26]

Classe thérapeutique	Molécule	Développement
Antibiotiques inhalés	Lévofloxacine (Quinsair) pour aérosols Arikayce : amikacine formulé en liposome AeroVanc : vancomycine en poudre	AMM européenne* Phase III Phase II
Mucolytiques	Mannitol (Bronchitol): poudre pour inhalation OligoG : alginate oligosaccharide en poudre pour inhalation P-1037 : inhibiteur du canal sodique en inhalation Cystéamine orale	AMM européenne Phase II Phase II Phases I-II
Anti-inflammatoires	Inhibiteur de l'alpha1-protéinase en inhalation Resunab CTX-4430	Phase II Phases I-II Phases I-II
Enzymes pancréatiques	Liprotamase Burlulipase Créon à libération immédiate	Phase III Phase II Phase II

Annexe 5. Caractéristiques des patients sur liste d'attente et transplantés [9]

	Toutes années confondues	2014
LISTE D'ATTENTE DE GREFFE		
	Tous inscrits	Inscrits en 2014
Nb de patients	123	73
Age moyen et écart-type (années)	28.6 ± 10.5	29.7 ± 10.2
Âges extrêmes (années)	9-58	9-56
Décédés sur liste d'attente	4	2
TRANSPLANTATION		
	Tous greffés*	Transplantés en 2014
Nb de patients	710	87
<u>Organes :</u>		
- bi-poumons - N (%)	644 (90.7 %)	69 (79.3 %)
- foie - N (%)	23 (3.2 %)	1 (1.1 %)
- rein - N (%)	35 (4.9 %)	5 (5.7 %)
- autres organes - N (%)**	11 (1.5 %)	4 (4.6 %)
- aucun organe renseigné - N (%)	1 (0.1 %)	1 (1.1 %)
<u>Greffes combinées :</u>		
- cœur / poumon - N (%)	35 (4.9 %)	2 (2.3 %)
- cœur / poumon / foie - N (%)	2 (0.3 %)	
- bi-poumons / foie - N (%)	16 (2.3 %)	3 (3.4 %)
- bi-poumons / rein - N (%)	7 (1.0 %)	1 (1.1 %)
- foie / rein - N (%)	2 (0.3 %)	
- autres greffes combinées - N (%)***	6 (0.8 %)	1 (1.1 %)
Age moyen (années)	33.2	30
Écart-type	9.4	10.4
Âges extrêmes (années)	9-63	15-58
Décédés post-greffe	43	10

Registre français de la mucoviscidose 2014

* 66 patients ont eu 2 greffes ou plus.

** Dont 8 transplantations monopulmonaires (3 en 2014), 1 cardiaque (1 en 2014), 1 pancréatique et 1 de moelle osseuse.

*** Dont 4 Bi-poumons / Îlots de Langerhans (1 en 2014), 1 Foie / Pancréas, et 1 Rein / Pancréas.

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la protéine CFTR

Figure 2 : Schéma des différentes mutations de CFTR possibles dans la mucoviscidose

Figure 3 : Schéma de la transmission autosomique récessive

Figure 4: Prévalence de la mucoviscidose par département (en nombre de patients)

Figure 5 : Algorithme de dépistage

Figure 6 : Bactéries cliniquement importantes, par classe d'âge

Figure 7 : Schéma sur le rôle de sécrétion du pancréas

Figure 8 : Cause des troubles nutritionnels chez le patient atteint de mucoviscidose

Figure 9 : Structure du tissu hépatique

Figure 10 : Principes des thérapeutiques utilisées dans la mucoviscidose

Figure 11 : Schéma sur le fonctionnement des nébuliseurs pneumatiques

Figure 12 : Récapitulatif de thérapeutiques à visée respiratoire dans la mucoviscidose classées par âge

Table des tableaux

Tableau 1 : Prévalences des différentes pathologies digestives et intestinales lors de la mucoviscidose

Tableau 2 : Durée moyenne de nébulisation en minutes suivant les différents produits utilisés

Tableau 3: Antibiotiques anti-staphylocciens utilisés per os dans la mucoviscidose

Tableau 4 : Antibiotiques anti-staphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose

Tableau 5 : Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA

Tableau 6 : Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à PA

Tableau 7 : Principaux antibiotiques utilisés per os dans l'infection à PA

Tableau 8 : Synthèse des éléments cités sur les symptômes de la mucoviscidose.

Tableau 9 : Synthèse des éléments cités pour la création d'une fiche.

Tableau 10 : Synthèse des éléments cités sur les traitements non médicamenteux de la mucoviscidose

Tableau 11 : Synthèse des éléments voulus dans la fiche

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

Suivi de patients atteints de mucoviscidose : création d'un outil pour l'équipe officinale

Résumé :

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires graves, en France. Il s'agit d'une pathologie complexe qui touche de nombreux organes, comme les poumons mais aussi le système digestif. Aussi, la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose nécessite une équipe pluridisciplinaire. Aucun traitement curatif n'existe à ce jour ; les traitements actuels sont uniquement préventifs et symptomatiques. L'objectif de ce travail est de rappeler les éléments clés autour de cette pathologie, d'interroger l'équipe officinale sur ses connaissances de la mucoviscidose et enfin de créer un outil adapté pour améliorer la compréhension de cette maladie et la prise en charge des patients.

Mots-clés : mucoviscidose, pharmacie, outil thérapeutique

Abstract :

Cystic fibrosis is the most common serious hereditary genetic diseases in France. It is a complex pathology that affects many organs such as lungs but also the digestive system. Also, the management of the cystic fibrosis patient requires a multidisciplinary team. There is no cure to date; current treatments are only preventive and symptomatic. The objective of this work is to remind the key elements around this pathology, to question officinal team on its knowledge of cystic fibrosis and finally to create a therapeutic tool to improve the understanding of this disease and patient management.

Keywords : Cystic fibrosis, pharmacy, therapeutic tool