

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 9 février 2024

Par

Sandra MAZET

La mucoviscidose, les traitements et la prise en charge à l'officine

Thèse dirigée par Alexis DESMOULIÈRE

Examineurs :

M. Alexis DESMOULIÈRE, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Président

M. Bertrand COURTILOUX, Doyen de la Faculté et Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Mme. Claire-Élise DEMIOT, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Mme. Elsa ALESSANDRINI, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Saint Lazare, Limoges, Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 9 février 2024

Par Sandra MAZET

La mucoviscidose, les traitements et la prise en charge à l'officine

Thèse dirigée par Alexis DESMOULIÈRE

Examineurs :

M. Alexis DESMOULIÈRE, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Président

M. Bertrand COURTIOUX, Doyen de la Faculté et Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Mme. Claire-Élise DEMIOT, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie de Limoges, Juge

Mme. Elsa ALESSANDRINI, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Saint Lazare, Limoges, Juge

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
--------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier l'intégralité de la Faculté de Pharmacie de Limoges pour la qualité de l'enseignement ainsi que de leur bienveillance envers les étudiants.

Je remercie M. DESMOULIÈRE Alexis, directeur de ma thèse, d'avoir accepté de diriger et de m'aiguiller tout au long de ma thèse d'exercice. Merci pour votre confiance, vos conseils et votre expertise qui ont permis que la thèse se déroule de la meilleure des manières. C'est un honneur de vous voir siéger dans mon jury de thèse.

Je souhaite remercier M. COURTIOUX Bertrand, doyen de la Faculté de Pharmacie de Limoges, de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour l'enseignement, la bienveillance et la sympathie dont vous avez fait part à mon égard mais aussi à celle de tous les étudiants de la faculté.

Je tiens également à remercier Mme DEMIOT Claire-Élise, maître de conférences des Universités, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour l'enseignement apporté et la transmission de vos connaissances tout au long de ces années.

Ensuite, je souhaite remercier Mme ALESSANDRINI Elsa, pharmacienne titulaire à la Pharmacie Saint Lazare, qui m'a accepté au sein de son équipe depuis maintenant 2 ans et demi. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez tous les jours, pour le partage de votre savoir qui ne cesse de me faire progresser et pour votre sympathie qui font de vous une pharmacienne appréciée de tous. Je vous suis reconnaissante pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard mais aussi auprès de l'équipe de Saint Lazare. C'est avec beaucoup d'estime que vous faites partie de mon jury de thèse.

Un grand MERCI à toute l'équipe de la Pharmacie Saint Lazare, Géraldine, Catherine, Corinne, Maryse, Romain, Stéphanie, Sandra, Véronique, Mathilde et les étudiants. Merci à chacun d'entre vous de me transmettre au quotidien tout un tas d'éléments qui me font progresser et devenir une meilleure pharmacienne. Je suis arrivée en tant qu'étudiante et je n'ai cessé d'apprendre à vos côtés. Merci pour cette bonne ambiance, cette bonne entente et ce dynamisme qui font de nous une équipe soudée et efficace. C'est un plaisir de travailler avec vous tous. Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez tous les jours un peu plus et je ferai en sorte de toujours être à l'écoute et présente pour vous.

UN ENORME MERCI à mes parents... Que dire sur vous ? J'ai tellement de belles choses à dire à votre égard... Je suis fière d'avoir des parents comme vous. Merci d'avoir cru en la petite fille que j'étais... Merci de m'avoir inculqué de belles valeurs qui font de moi celle que je suis maintenant. Merci de m'avoir poussé à bien travailler à l'école pour que je puisse faire un métier qui me plaise et qui me rende heureuse. Merci de m'avoir toujours soutenue dans ce que je faisais et d'avoir toujours été présents pour moi. Vous avez toujours su me remonter le moral et me booster pour aller encore plus loin. Vous avez toujours été mes piliers et je ne pourrai jamais vous dire à quel point je vous aime ! Et surtout, j'espère vous rendre fiers, et ce pour encore très longtemps...

Mille mercis à Maxime, mon compagnon de vie depuis 8 ans mais aussi mon meilleur ami. Celui qui supporte mes remises en question, mes moments de doutes, mes faiblesses, mais qui a toujours su trouver les solutions pour me remotiver et apprendre à me surpasser. Merci de m'accompagner au quotidien et de croire en moi comme tu le fais. Je suis heureuse d'être à tes côtés et que tu me soutiennes depuis tant d'années à faire le métier dont j'ai toujours rêvé. Sache que tu es mon pilier, alors encore merci pour tout.

Merci à mon grand frère et à ma grande sœur, Guillaume et Mélodie, qui sont des exemples de vie pour moi depuis mon plus jeune âge. Je suis fière d'être votre petite sœur, et d'avoir grandi à vos côtés, entourée de rire, de joie, de bonheur et d'amour fraternel. Merci pour votre soutien infaillible.

Merci à mes nièces et mon neveu, Emma, Romane et Valentin de m'apporter autant d'amour et de joie au quotidien. Vous êtes en grande partie responsable de ma joie de vivre et de ma bonne humeur. J'espère que vous serez fière de votre tatie Yayou. Je serai toujours là pour vous.

Un grand merci à ma belle-famille et surtout à mes beaux-parents qui ont toujours été aux petits soins pour moi et qui ont toujours cru en moi. Merci pour le soutien que vous m'apportez depuis toutes ces années.

Ensuite, je tiens à remercier Mathilde, préparatrice en pharmacie mais aussi ma meilleure amie, d'avoir été présente pour moi et pour son soutien indéfectible. Tu es une excellente préparatrice qui a toujours su me conseiller et tu as toujours été présente pour moi. Merci d'être toi. Que notre amitié perdure encore de nombreuses années !

Delphine, je t'ai connu alors que j'étais étudiante et toi tu étais alors pharmacienne adjointe à la pharmacie Saint Lazare. A ce jour, nous avons toutes les deux évoluées, te voilà pharmacienne titulaire et moi pharmacienne adjointe. Tu as énormément contribué à la pharmacienne que je suis devenue aujourd'hui, j'ai beaucoup appris à tes cotés et je t'en serai éternellement reconnaissante. Merci pour tout ce que tu m'as transmis. Tu es une excellente pharmacienne mais pas seulement, tu es une belle personne avec de belles valeurs. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir, que tu sois épanouie dans ta pharmacie mais aussi dans la vie.

Merci à mes copines de promotion, Camille, Mathilde et Marine, de formidables pharmaciennes, d'avoir été présentes tout au long de ces années d'études. L'entraide et le soutien mutuel que nous nous sommes apportés sur les bancs de la fac continuent encore aujourd'hui et je suis fière d'avoir des amies comme vous. Vous avez rendu mes années d'études beaucoup plus joyeuses alors un grand merci les filles !

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/>



Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : Alanine aminotransférase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ANJ : Apports nutritionnels journaliers
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ASAT : Aspartate aminotransférase
ATP : Adénosine triphosphate
CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
Cl⁻ : Ion chlorure
CMC : Clairance mucociliaire
CNO : Compléments nutritionnels oraux
CRCM : Centre de ressource et de compétence de la mucoviscidose
CTT : Nucleotides cytosine, thymine, thymine
CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4
CYP3A5 : Cytochrome P450 3A5
DADFMS : Denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales
DCI : Dénomination commune internationale
DMO : Densité minérale osseuse
EAPA : Enseignant en activités physiques adaptées
ECBC : Examen cytobactériologique des crachats
ECG : Électrocardiogramme
EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
ENaC : Epithelial Na channel
ETP : Éducation thérapeutique du patient
GETHEM : Groupe éducation thérapeutique mucoviscidose
HAD : Hospitalisation à domicile
HCO₃⁻ : Ion bicarbonate
HPV : Papillomavirus humain
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IL-8 : Interleukine 8
IMC : Indice de masse corporel

IPE : Insuffisance pancréatique exocrine
IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
IV : Intraveineux
K⁺ : Ion potassium
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
LTB4 : Leucotriène B4
MSD1 : Membrane spanning domain 1
MSD2 : Membrane spanning domain 2
Na⁺ : Ion sodium
NaCl : Chlorure de sodium
NBD1 : Nucleotide binding domain 1
NBD2 : Nucleotide binding domain 2
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORCC : Outwardly rectifying chloride channel
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PA : *Pseudomonas aeruginosa*
PaO₂ : Pression partielle d'oxygène artériel
Pgp : Glycoprotéine-P
pH : Potentiel hydrogène
PMA : Procréation médicale assistée
R : Domaine régulateur
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RGO : Reflux gastro œsophagien
rhDNase : DNase recombinante humaine
ROMK : Renal outer medullary potassium channel
SA : *Staphylococcus aureus*
SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline
SASM : *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline
SOID : Syndrome d'obstruction intestinale distale
SpO₂ : Saturation pulsée d'oxygène
TIR : trypsine immunoréactive
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Table des matières

Introduction.....	17
I. Généralités.....	19
I.1. Épidémiologie.....	19
I.2. Pathologie.....	19
I.2.1. Gène responsable.....	19
I.2.2. Mutations du gène.....	22
I.2.3. Corrélation génotype/phénotype.....	25
I.2.4. Atteintes des organes.....	26
I.2.4.1. Atteintes pulmonaires.....	26
I.2.4.2. Atteintes pancréatiques.....	28
I.2.4.3. Atteintes hépatiques et biliaires.....	30
I.2.4.4. Atteintes intestinales.....	32
I.2.4.5. Atteintes génitales.....	33
I.2.4.6. Atteintes musculo-squelettiques.....	33
I.2.5. Manifestations cliniques.....	34
I.2.6. Évolution et pronostic.....	35
I.3. Dépistage et diagnostic.....	35
I.3.1. Dépistage néonatal.....	35
I.3.2. Test à la sueur.....	36
I.3.3. Analyse génétique.....	37
I.3.4. Diagnostic prénatal ou pré-implantatoire.....	37
II. Traitements.....	39
II.1. Traitement des atteintes pulmonaires.....	40
II.1.1. Traitements médicamenteux.....	40
II.1.1.1. Modulateurs de CFTR.....	40
II.1.1.1.1. KALYDECO®.....	42
II.1.1.1.2. ORKAMBI®.....	44
II.1.1.1.3. SYMKEVI®.....	45
II.1.1.1.4. KAFTRIO®.....	46
II.1.1.1.5. Comparaison des modulateurs du gène CFTR.....	46
II.1.1.2. Antibiotiques.....	49
II.1.1.2.1. <i>Haemophilus influenza</i>	50
II.1.1.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	50
II.1.1.2.2.1. Antibioprophylaxie primaire.....	50
II.1.1.2.2.2. Traitement des exacerbations.....	51
II.1.1.2.2.3. Antibioprophylaxie secondaire.....	51
II.1.1.2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52
II.1.1.2.3.1. Primocolonisation.....	52
II.1.1.2.3.2. Infection chronique.....	52
II.1.1.2.4. <i>Burkholderia cepacia</i>	53
II.1.1.3. Antifongiques.....	53
II.1.1.4. Anti-inflammatoires.....	54
II.1.1.4.1. Azithromycine.....	54
II.1.1.4.2. Corticoïdes oraux.....	55
II.1.1.4.3. Corticoïdes inhalés.....	55

II.1.1.4.4. AINS.....	56
II.1.1.5. Bronchodilatateurs.....	56
II.1.1.6. rhDNase	58
II.1.1.7. Aérosolthérapie	58
II.1.2. Traitements non médicamenteux.....	58
II.1.2.1. Kinésithérapie.....	58
II.1.2.2. Oxygénothérapie	59
II.1.2.3. Transplantation pulmonaire	60
II.2. Traitements des atteintes digestives	61
II.2.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO).....	61
II.2.2. Constipation	61
II.2.3. Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)	62
II.2.4. Colite à <i>Clostridium difficile</i>	62
II.2.5. Prolapsus rectal	62
II.2.6. Iléus méconial	63
II.2.7. Mucocèle appendiculaire	63
II.3. Traitements des atteintes pancréatiques.....	63
II.3.1. Extraits pancréatiques	63
II.3.2. Supplémentation en vitamine A, D, E et K.....	64
II.3.3. Diabète.....	65
II.4. Traitements des atteintes hépatobiliaires	67
II.5. Traitements des atteintes osseuses	67
II.5.1. Supplémentation en vitamine D et calcium.....	67
II.5.2. Bisphosphonates	68
II.6. Traitements et conseils associés.....	68
II.6.1. Nutrition.....	68
II.6.2. Vaccinations.....	70
II.6.3. Grossesse	73
III. Éducation thérapeutique du patient.....	75
III.1. Prise en charge hospitalière	75
III.2. Prise en charge pharmaceutique.....	78
III.2.1. Aérosolthérapie par nébulisation	79
III.2.1.1. Présentation de l'aérosolthérapie et des différents appareils de nébulisation	79
III.2.1.1.1. Nébuliseur pneumatique	79
III.2.1.1.2. Nébuliseur ultrasonique	83
III.2.1.1.3. Nébuliseur à membrane ou à tamis	85
III.2.1.1.4. Accessoires.....	86
III.2.1.1.5. Médicaments inhalés en aérosolthérapie	86
III.2.1.2. Objectif de l'aérosolthérapie, déroulement d'une séance.....	88
III.3. Fiche pharmacien	91
III.4. Fiche patient	96
III.5. Associations (liste non exhaustive).....	100
Conclusion.....	102
Références bibliographiques.....	103
Annexes	113
Serment De Galien.....	124

Table des illustrations

Figure 1 : Transmission des gènes de 2 parents sains porteurs d'un chromosome défectueux à leur descendance.....	20
Figure 2 : Localisation chromosomique du gène CFTR.....	20
Figure 3 : Les 5 domaines de la protéine CFTR : MSD1, MSD2, NBD1, NBD2 et R.....	21
Figure 4 : Protéine CFTR non mutée et fonctionnelle dans une cellule normale.....	21
Figure 5 : Représentation schématique d'une cellule épithéliale avec une protéine CFTR, un canal Cl ⁻ (ORCC), un canal Na ⁺ ENaC) et un canal K ⁺ (ROMK) et les échanges d'ions.....	22
Figure 6 : Mutation du gène CFTR induisant une diminution de protéines CFTR à la surface des cellules.....	23
Figure 7 : Mutation du gène CFTR induisant un dysfonctionnement des protéines CFTR à la surface des cellules.....	23
Figure 8 : Différentes classes de mutations au niveau du gène CFTR.....	25
Figure 9 : Échanges d'ions et de mucus et clairance mucociliaire chez une personne saine.....	27
Figure 10 : Échanges d'ions et de mucus et clairance mucociliaire chez une personne atteinte de mucoviscidose avec la formation d'un biofilm et le développement d'une réponse inflammatoire avec la présence de neutrophiles.....	28
Figure 11 : Rôle de la protéine CFTR dans la sécrétion pancréatique.....	29
Figure 12 : Aspect d'un foie sain par rapport à un foie atteint de cirrhose.....	31
Figure 13 : Impact des potentiateurs et des correcteurs sur les protéines CFTR.....	42
Figure 14 : Calendrier des vaccinations en 2023 pour la population générale.....	71
Figure 15 : Prise en charge d'un patient atteint d'une maladie chronique.....	76
Figure 16 : Schéma d'un nébuliseur pneumatique.....	80
Figure 17 : Les 3 grands types de nébuliseurs pneumatiques et leur capacité d'administration du médicament en fonction des phases inspiratoires et expiratoires du patient.....	81
Figure 18 : Exemples de nébuliseurs pneumatiques standards utilisés à l'hôpital.....	81
Figure 19 : Exemple de nébuliseur pneumatique standard utilisé en ville.....	82
Figure 20 : Exemple de nébuliseur pneumatique à venturi actif.....	82
Figure 21 : Exemple de nébuliseur pneumatique intermittent.....	83
Figure 22 : Nébuliseurs ultrasoniques sans interface d'eau (à gauche) et avec interface d'eau (à droite).....	84
Figure 23 : Nébuliseur à membrane vibrante.....	85
Figure 24 : Atteintes des organes et explication de la maladie à l'échelle cellulaire.....	96

Table des tableaux

Tableau 1 : Effets cliniques des traitements modulateurs de CFTR.	47
Tableau 2 : Liste des effets indésirables communs et spécifiques des modulateurs de CFTR.	48
Tableau 3 : Liste des spécialités de corticoïdes à inhaler actuellement disponible sur le marché en France.	55
Tableau 4 : Liste des spécialités de bêta-2-mimétiques de courte durée d'action actuellement disponible sur le marché en France.	57
Tableau 5 : Liste des spécialités de bêta-2-mimétiques de longue durée d'action actuellement disponible sur le marché en France.....	57
Tableau 6 : Liste des spécialités de corticoïdes associés aux bêta-2-mimétiques de longue durée d'action actuellement disponible sur le marché en France.	57
Tableau 7 : Posologie des enzymes pancréatiques en fonction de l'âge des patients atteints de mucoviscidose.....	64
Tableau 8 : Liste des spécialités contenant les vitamines A, D, E et K et posologie chez les personnes atteintes de mucoviscidose.	64
Tableau 9 : Les différentes formes, compositions et posologies de DEKAS ESSENTIAL® et DEKAS PLUS® en fonction de l'âge des patients atteints de mucoviscidose.	65
Tableau 10 : Liste des spécialités d'insulines présentent sur le marché en France en 2022.	66
Tableau 11 : Listes des spécialités et des posologies du calcium et de la vitamine D3 en fonction de l'âge des patients.....	67
Tableau 12 : Liste des médicaments disponibles par voie inhalée par nébulisation en France.	86
Tableau 13 : Les traitements symptomatiques.....	91
Tableau 14 : Interactions médicamenteuses de l'ivacaftor.....	93
Tableau 15 : Interactions médicamenteuses de l'ivacaftor avec le lumacaftor.....	93
Tableau 16 : Liste non exhaustive des effets indésirables les plus fréquents sous modulateurs de CFTR.....	94

Introduction

De nos jours, la mucoviscidose est une maladie largement répandue dans le monde entier. En effet, c'est la maladie génétique héréditaire la plus fréquente dans les populations occidentales. Elle a toujours existé mais n'a été mentionnée pour la première fois qu'au Moyen-âge sous le nom de la « maladie du baiser salé ». Les nouveau-nés qui avaient une sueur salée décédaient précocement. Ce n'est qu'au début du XXème siècle qu'un lien entre les différentes atteintes pulmonaires, pancréatiques et digestives est découvert et que la première description scientifique de la maladie est établie. La maladie prend alors le nom de « fibrose kystique ». En 1943, la fibrose kystique devient la « mucoviscidose » afin de désigner les termes « mucus » et « visqueux ». En effet, un mucus visqueux est observé au niveau de nombreux organes chez les personnes malades. Ce n'est que plus tard qu'un déséquilibre ionique dû aux mutations du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) est identifié comme étant à l'origine de cet épaissement du mucus. Le lien entre la sueur salée et les différentes atteintes est alors découvert. (1)

Grâce à ces nombreuses découvertes, la mise en place de traitements a pu être établie. Pendant longtemps, les traitements symptomatiques ont été les seuls à être utilisés afin de soulager les patients. Ce n'est que très récemment que les premiers traitements agissant sur l'origine de la maladie ont été découverts. La variabilité des mutations et des atteintes d'un patient à l'autre nécessite la mise en place des traitements au cas par cas. Le recours aux traitements symptomatiques ainsi qu'aux traitements agissant sur l'origine de la maladie ont permis d'améliorer la qualité de vie mais aussi d'augmenter l'espérance de vie des personnes malades. (2)

Afin d'optimiser au mieux sa qualité de vie, le patient doit impérativement acquérir des connaissances sur soi et sur sa pathologie. Depuis plusieurs années, la mise en place d'entretiens thérapeutiques a vu le jour et permet au patient ainsi qu'à son entourage de mieux connaître les divers aspects de la maladie et d'ainsi mieux appréhender diverses situations. Les séances d'ETP se déroulent tout au long de la vie du patient. En effet, des séances initiales permettent aux patients et à leur entourage d'acquérir certaines connaissances sur la maladie alors que des séances d'entretiens sont nécessaires afin de maintenir les compétences déjà acquises par le patient. Les séances sont organisées par thèmes et sont adaptées en fonction de l'âge et de la capacité de compréhension du patient. De nombreux intervenants participent à la réalisation de ces séances : médecins, kinésithérapeutes, infirmiers, diététiciens, psychologues, éducateurs sportifs... (3)

Cependant, les pharmaciens d'officine n'interviennent que très peu dans l'éducation thérapeutique des patients atteints de mucoviscidose mais jouent pourtant un rôle majeur sur le bon suivi de l'ensemble des traitements. De plus, c'est un professionnel de santé accessible qui pourrait répondre à de nombreuses questions et demandes du patient. Les traitements symptomatiques et les traitements agissant sur l'origine de la maladie doivent être pris avec beaucoup de rigueur par le patient. Il serait judicieux de mieux intégrer les pharmaciens d'officine en les formant ou en leur fournissant des informations sur la maladie et sur les

traitements de la mucoviscidose. Ainsi, les pharmaciens d'officine pourraient à terme réaliser des entretiens thérapeutiques en pharmacie et prendre une place importante dans le parcours de soin des patients atteints de mucoviscidose.

Au cours de cette thèse, nous aborderons la maladie de la mucoviscidose, puis nous parlerons des traitements actuels mis sur le marché et enfin, nous verrons les fiches pharmaciens et patients qui pourraient être proposées afin de pouvoir répondre aux besoins des patients.

I. Généralités

I.1. Épidémiologie

La fibrose kystique du pancréas, plus communément appelée mucoviscidose, a été décrite en 1936 par le pédiatre suisse Guido Fanconi. La mucoviscidose est une maladie dite rare car elle touche moins d'1 personne sur 2000. Actuellement, on compte 70000 personnes touchées par la mucoviscidose dans le monde. Bien qu'elle soit considérée comme une maladie rare, la mucoviscidose est la plus fréquente maladie génétique héréditaire grave en Amérique du Nord, en Europe et en Australie. En effet, la maladie a une prévalence variable car elle touche particulièrement la population caucasienne qui est principalement localisée sur ces continents. Ainsi, elle est peu présente dans les populations asiatiques, africaines et afro-américaines (Annexe 1). La mucoviscidose atteint les hommes et les femmes sans aucune distinction (Annexe 2). En France, en 2020, on recense plus de 7000 personnes atteintes de la mucoviscidose et environ 200 enfants malades naissent chaque année, soit 1 cas sur 4500 nouveaux nés. Cependant, on remarque une forte inégalité régionale due à la génétique locale (Annexe 3). Par exemple, en Bretagne, 1 sur 3000 nouveaux nés est atteint de la mucoviscidose contre 1 sur 7000 nouveaux nés dans le Languedoc-Roussillon. (1,4-7)

La mucoviscidose peut être plus ou moins grave selon les personnes atteintes. En 1960, l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose était de 5 ans. Or, au cours des dernières années, grâce aux recherches réalisées, une meilleure connaissance de la maladie et une amélioration de sa prise en charge ont permis d'accroître l'espérance de vie qui est maintenant en moyenne de 40/50 ans. De plus, des nouvelles méthodes thérapeutiques ont débutés dans les années 2010 et devraient contribuer à l'amélioration du pronostic de cette maladie dans les années à venir. Ainsi, les enfants touchés nés ces dernières années devraient connaître une espérance de vie encore accrue grâce à une meilleure prise en charge de la maladie et aux développements de nouveaux traitements. (8)

I.2. Pathologie

I.2.1. Gène responsable

La mucoviscidose est une maladie génétique qui se transmet sur le mode autosomique et qui est récessive. En effet, elle est autosomique car le chromosome altéré n'est pas un chromosome sexuel, et récessive car la maladie s'exprime uniquement si la personne porte deux copies du gène CFTR muté. En effet, les gènes sont l'héritage des parents et fonctionnent par paire, un gène provenant du père et un autre gène provenant de la mère (Figure 1). Ainsi, si les deux gènes de la paire possèdent une mutation, alors la personne sera atteinte de la mucoviscidose. Si seulement un seul des deux gènes est muté, alors la personne ne sera pas atteinte de la mucoviscidose (on parle alors de porteur sain) mais elle pourra transmettre le gène muté à sa descendance. Lorsque les deux parents possèdent le gène

CFTR muté, ils ont un risque sur quatre, soit 25%, que leur enfant soit atteint de la mucoviscidose. (9,10)

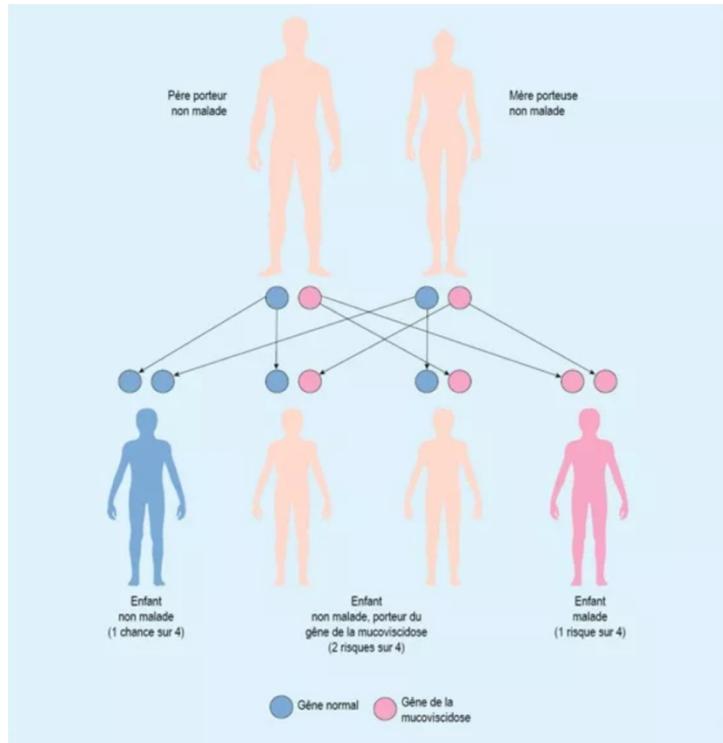


Figure 1 : Transmission des gènes de 2 parents sains porteurs d'un chromosome défectueux à leur descendance. (10)

Le gène CFTR est le gène impliqué dans la mucoviscidose et il se localise sur le chromosome 7, plus particulièrement sur la zone 7q31.2 (Figure 2). (11)

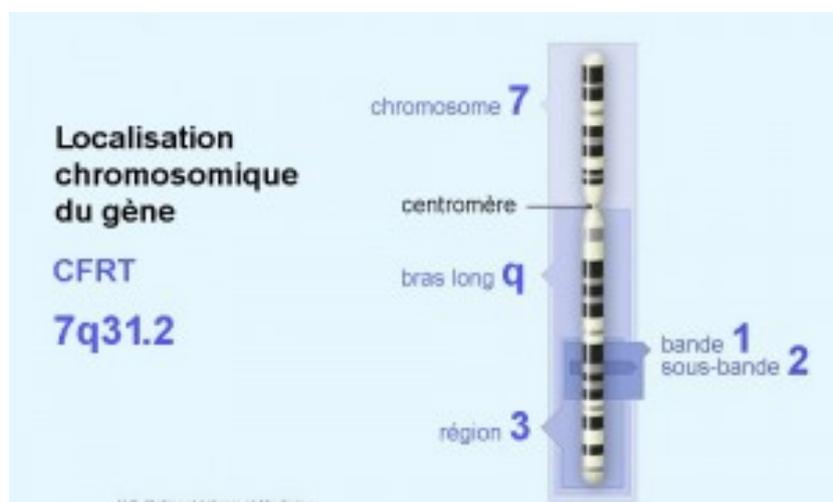


Figure 2 : Localisation chromosomique du gène CFTR. (11)

C'est un gène de grande taille. Il s'étend sur 250 000 paires de bases (250 kb), il est composé de 27 exons et il code pour un ARN de 6,5 kb. Ce gène code pour la protéine du même nom, la protéine CFTR qui est une protéine transmembranaire composée de 1480 acides aminés. (12)

Concernant la structure de la protéine CFTR (Figure 3), elle possède deux domaines transmembranaires hydrophobes constitués de deux motifs à 6 hélices (MSD1 et MSD2) surmontés de deux domaines intracellulaires hydrophiles (NBD1 et NBD2) capables de se lier à l'ATP, et d'un domaine régulateur (R). (12,13)

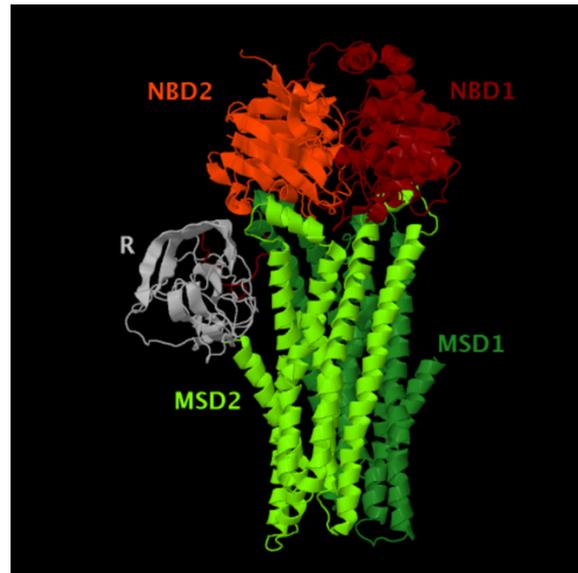


Figure 3 : Les 5 domaines de la protéine CFTR : MSD1, MSD2, NBD1, NBD2 et R. (14)

Lorsque la protéine CFTR est normale, elle va permettre la sortie des ions chlorures du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (Figure 4). (15)

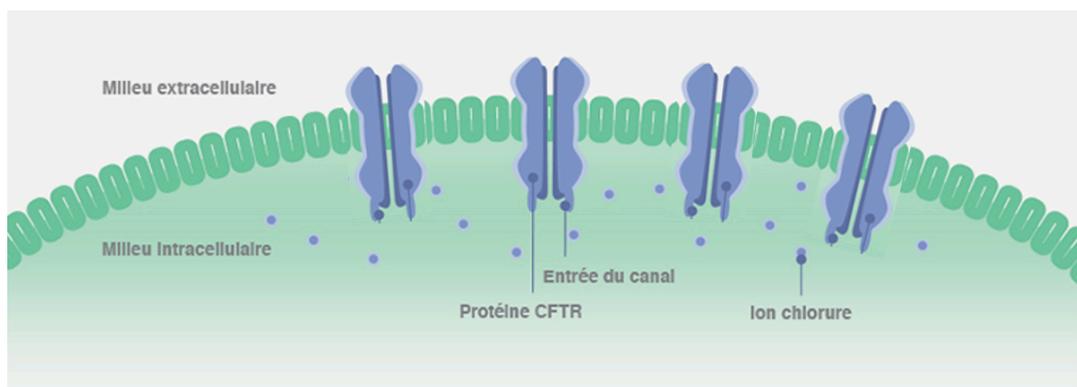


Figure 4 : Protéine CFTR non mutée et fonctionnelle dans une cellule normale. (15)

La principale fonction de la protéine CFTR est d'être un canal chlorure, mais elle permet aussi le transport d'ATP et la régulation du pH intracellulaire. De plus, la protéine CFTR permet de réguler d'autres canaux tel que le canal chlorique (ORCC pour *Outwardly Rectifying Chloride Channel*) à rectification sortante, le canal sodique (ENaC pour *Epithelial Na Channel*) à rectification entrante ou le canal potassique (ROMK pour *Renal Outer Medullary Potassium Channel*) à rectification sortante. Ainsi, ce canal permet principalement l'échange des ions chlorures entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule mais aussi l'échange d'ions sodium et potassium (Figure 5). (16)

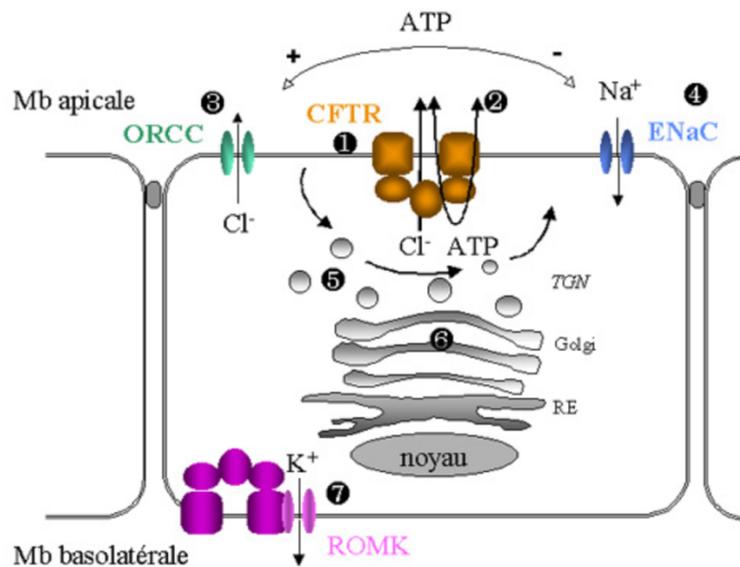


Figure 5 : Représentation schématique d'une cellule épithéliale avec une protéine CFTR, un canal Cl⁻ (ORCC), un canal Na⁺ ENaC) et un canal K⁺ (ROMK) et les échanges d'ions. (16)

La protéine CFTR est située sur la membrane apicale des cellules épithéliales dans différents tissus. La protéine CFTR est particulièrement présente sur les muqueuses pulmonaire et digestive. (17)

1.2.2. Mutations du gène

Actuellement, on dénombre plus de 2000 mutations différentes du gène CFTR. Parmi celles-ci, près de 400 sont responsables de la maladie. Environ une personne sur 30 à 35 serait hétérozygote et porterait une mutation de ce gène. La mucoviscidose est transmise uniquement si les deux copies du gène CFTR que nous transmettent nos parents comportent une mutation responsable de la mucoviscidose. Ainsi, l'activité de la protéine CFTR sera impactée et altérée. En fonction du type de mutations, cela peut amener à une diminution de production de la protéine CFTR (Figure 6) ou/et un dysfonctionnement de la protéine CFTR (Figure 7) au niveau des membranes cellulaires. (10,15)

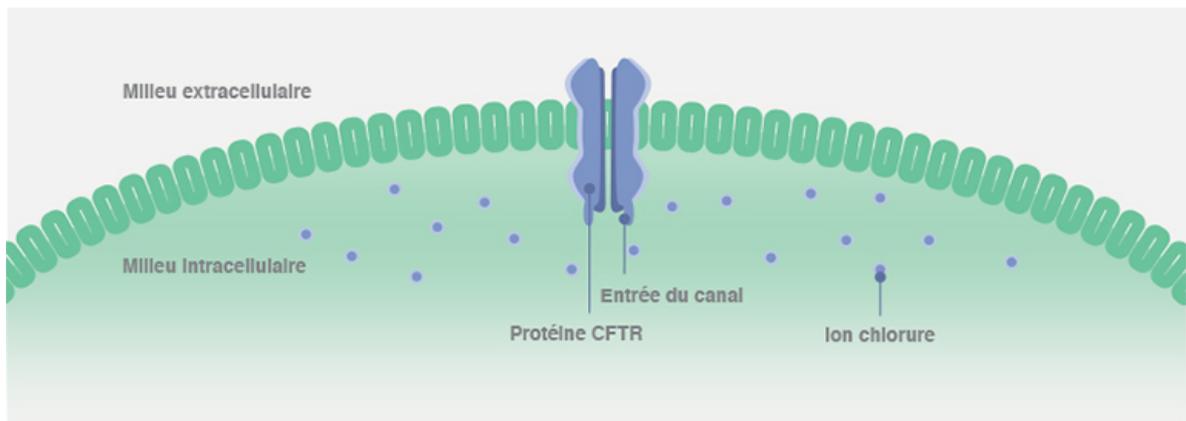


Figure 6 : Mutation du gène CFTR induisant une diminution de protéines CFTR à la surface des cellules. (15)

Un dysfonctionnement de la protéine CFTR peut induire plusieurs modifications au niveau des canaux ioniques. Les canaux ne s'ouvrent pas aussi souvent qu'ils le devraient, et/ou ne restent pas ouverts assez longtemps et/ou présentent des défauts de passage des ions. Cela amène à une faible conductance des ions chlorure de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. (15)

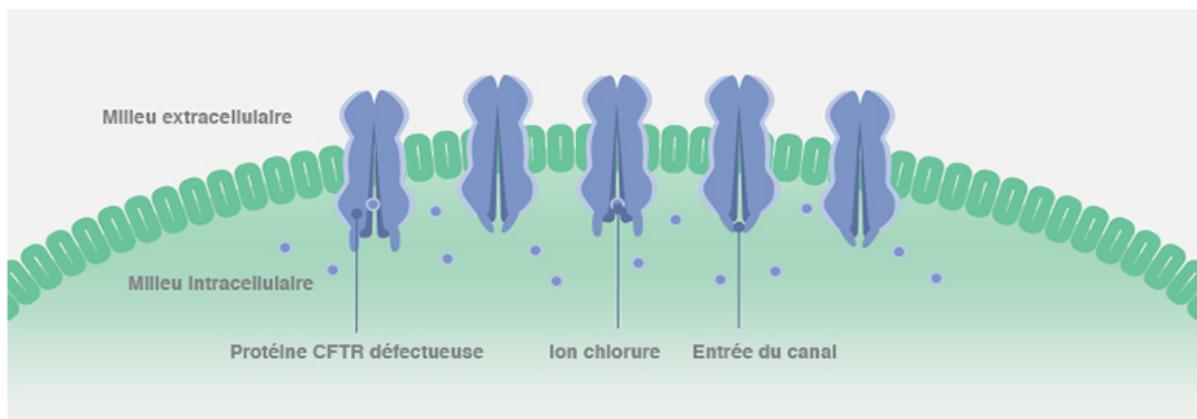


Figure 7 : Mutation du gène CFTR induisant un dysfonctionnement des protéines CFTR à la surface des cellules. (15)

Pour toutes les mutations du gène CFTR, on dénombre six classes, chaque classe ayant un impact différent sur le comportement cellulaire de la protéine CFTR (Figure 8). (12,18,19)

Classe I : Mutations altérant la production de la protéine CFTR.

Ces mutations vont entraîner une absence totale ou partielle de la protéine CFTR au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales. Cela peut être provoqué par l'apparition d'un codon stop prématuré dans la séquence (mutation non-sens, ex *G542X*), un décalage du

cadre de lecture (ex *394delTT*), ou des mutations qui entraînent un mauvais épissage de l'ARNm (ex *1717-1G→A*). Dans certains cas, l'ARNm muté est instable et ne permet pas la production de la protéine CFTR. Dans d'autres cas, l'ARN muté conduit à une production de la protéine CFTR anormale qui est instable et rapidement dégradée. (12,18,19)

Classe II : Mutations entraînant un défaut de maturation de la protéine CFTR.

En présence de ces mutations, la protéine synthétisée a un défaut de maturation et elle ne parvient pas à atteindre la membrane plasmique de la cellule. Elle sera alors dégradée. Ces mutations sont des mutations dites faux-sens dans lesquelles, soit un acide aminé est substitué par un autre (ex *N1303K*), soit il est supprimé (ex *F508del*). (12,18,19)

Classe III : Mutations altérant la régulation du canal Cl⁻ de la protéine CFTR.

Ces mutations touchent les domaines de liaison aux nucléotides qui ont pour but de réguler l'activité du canal Cl⁻ de la protéine CFTR. Ainsi, la protéine est synthétisée et elle est bien localisée au niveau de la membrane apicale des cellules mais elle ne pourra pas être activée. Ces mutations sont également des mutations faux-sens (ex *G1244E*). (12,18,19)

Classe IV : Mutations altérant la conductance du canal Cl⁻ de la protéine CFTR.

Ces mutations altèrent les domaines transmembranaires de la protéine qui jouent un rôle essentiel dans la fonction du canal Cl⁻. La protéine est correctement située au niveau de la membrane apicale des cellules mais elle présente un défaut de structure qui affecte donc la conductance du canal Cl⁻. Ainsi, le flux sortant des ions Cl⁻ est réduit. Ce sont des mutations de type faux-sens (ex *G314E*). (12,18,19)

Classe V : Mutations altérant la stabilité de l'ARNm de la protéine CFTR.

Ces mutations surviennent sur le promoteur, les sites d'épissage ou la partie codante du gène CFTR. Ainsi, ces anomalies affectent la transcription et diminuent la quantité d'ARNm normalement formée. Ceci entraîne une baisse de production de la protéine CFTR et une diminution de la quantité de protéines CFTR présentes au niveau des membranes. (12,18,19)

Classe VI : Mutations altérant la stabilité de la protéine CFTR mature.

Ces mutations sont situées au niveau de la partie C-terminale de la protéine CFTR et ont un impact sur sa stabilité. Ainsi, la protéine est correctement localisée sur la membrane des cellules apicales et possède une activité normale. Cependant, elle est rapidement dégradée par les lysosomes et les protéasomes. (12,18,19)

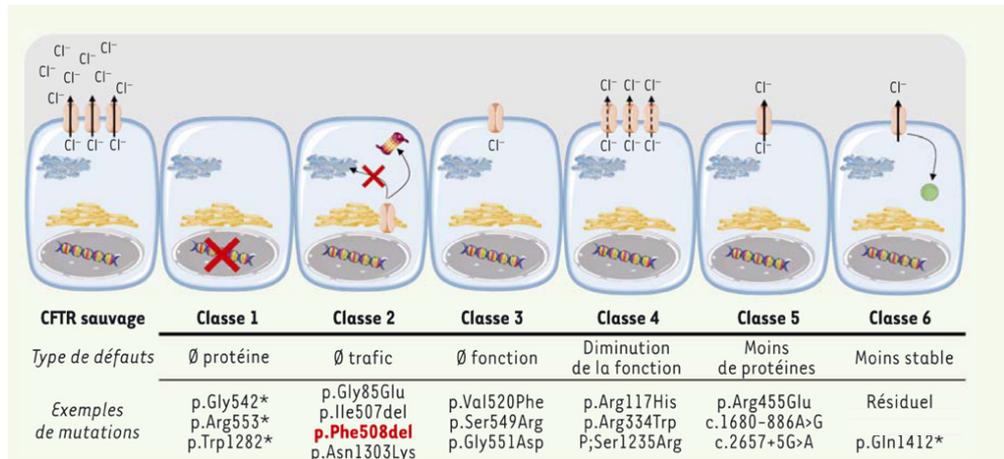


Figure 8 : Différentes classes de mutations au niveau du gène CFTR. (18)

De nos jours, grâce aux nombreuses recherches effectuées sur les mutations du gène CFTR, il a été montré que certaines mutations sont plus fréquentes que d'autres (Annexe 4). La principale mutation et la plus fréquente appartient à la classe II et elle est appelée *F508del* ou *p.Phe508del* (68%). Il s'agit d'une délétion de trois nucléotides CTT respectant le cadre de lecture et provoquant une perte d'une phénylalanine en position 508 sur l'exon 10 de la protéine. Cette mutation serait apparue dans les populations européennes environ 5 000 ans avant J-C et elle est présente sur plus de 2 chromosomes mutés sur 3. (18,19)

De plus, 4 autres mutations dépassent le seuil de 1% : il s'agit des mutations *G542X* ou *p.Gly542X* (3,4%), *1717-1G>A* ou *c.1585-1G>A* (1,1%), *G551D* ou *p/Gly551Asp* (2,4%) et *W1282X* ou *p.Trp1282X* (2,1%). (19)

Les types de mutations et leurs fréquences varient en fonction de l'origine géographique et ethnique des patients. Par exemple, après la *F508del*, la mutation la plus fréquente dans la population juive Ashkénaze est la mutation *W1282X* alors que dans les populations d'origine celte, la mutation *G551D* est la plus fréquente. Concernant les populations du pourtour méditerranéen, la mutation la plus fréquente, après la mutation *F508del*, est la mutation *G542X* (Annexe 5). (19)

Toutes ces mutations appartiennent à des classes différentes et vont avoir un impact variable sur la fonctionnalité de la protéine CFTR. Ainsi, celles-ci peuvent limiter la synthèse, altérer la fonctionnalité, le positionnement ou la stabilité des protéines CFTR. (19)

I.2.3. Corrélation génotype/phénotype

La découverte de ces mutations sur le gène CFTR a permis d'établir un lien entre le génotype et le phénotype mais aussi de mieux comprendre le rôle qu'ont la génétique et l'environnement sur la variabilité de l'expression clinique observée chez les patients atteints de mucoviscidose. (20)

Suivant l'impact sur la fonctionnalité de la protéine, les mutations peuvent être classées en deux catégories différentes. Il s'agit des « mutations dites sévères » comprenant les mutations de classe I, II et III qui ont un impact majeur sur la fonction de la protéine, et les « mutations peu sévères » comprenant les mutations de classe IV, V et VI qui ont un effet modéré et qui permettent de maintenir une activité résiduelle de la protéine. (18)

Concernant les mutations dites sévères, elles se manifestent plus généralement par l'association d'une atteinte pulmonaire et d'une insuffisance pancréatique débutant au cours de l'enfance. Ces deux atteintes correspondent aux atteintes classiques de la maladie qu'est la mucoviscidose. Les patients homozygotes portant la mutation *F508del* sont les exemples les plus fréquemment retrouvés. L'espérance de vie des malades est d'environ 30 ans pour ces formes sévères. (18)

Concernant les mutations dites peu sévères, elles se manifestent le plus souvent par une fonction pancréatique exocrine conservée qui s'appelle la suffisance pancréatique et à une colonisation pulmonaire par *Pseudomonas aeruginosa* qui ne survient que plus tardivement. Dans ce cas-là, on peut retrouver des patients homozygotes ayant deux gènes mutés peu sévères, ou des patients hétérozygotes comprenant un gène muté peu sévère associé à un autre gène muté sévère. Pour ces exemples, l'espérance de vie des malades est d'environ 50 ans. (18)

Cette corrélation entre le génotype et le phénotype est réalisée sur un groupe de patients. Cependant, on observe une très grande variabilité à l'échelle individuelle. Il est donc important d'utiliser ces données avec précaution lorsque l'on parle à l'échelle individuelle. En effet, même si un patient est porteur de deux mutations dites sévères, il peut avoir un phénotype qui lui est peu sévère pendant plusieurs années. Inversement, un patient peut être porteur d'une ou de deux mutations peu sévères et évoluer rapidement vers une insuffisance respiratoire terminale. (18-20)

Ainsi, bien que la génétique ait un rôle important sur le retentissement phénotypique, d'autres facteurs vont rentrer en jeu afin d'expliquer la variabilité de l'expression de la maladie. Les facteurs environnementaux tels que le tabagisme, la pollution, les conditions socio-économiques, mais aussi l'observance sur la prise du traitement interviennent dans la variation de gravité de la mucoviscidose. De plus, d'autres facteurs génétiques tels que les gènes modificateurs impliqués dans la réponse immunitaire ou dans l'inflammation peuvent modifier la gravité de la maladie. (18-20)

I.2.4. Atteintes des organes

Les atteintes des organes sont causées par le dysfonctionnement ou l'absence de la protéine CFTR au niveau du pôle apical des cellules assurant la conduction des ions chlorures du compartiment interne de la cellule vers le compartiment externe. Cependant, la protéine CFTR n'intervient pas que dans la régulation des échanges de Cl^- mais elle permet aussi de réguler le transport épithélial du sel et de l'eau. Les équilibres ioniques dans les milieux intracellulaire

et extracellulaire sont donc perturbés au niveau des épithéliums dans de nombreux organes. Cela a pour conséquence une réduction des sécrétions liquidiennes à travers les épithéliums touchés qui amène à un défaut d'hydratation du mucus recouvrant des organes spécifiques. La déshydratation du mucus provoque un épaississement de celui-ci, conduisant à des obstructions canales et aux dysfonctionnements des organes atteints. Les organes touchés sont les poumons, le pancréas, le foie, l'appareil reproducteur et l'intestin grêle. (16,21,22)

I.2.4.1. Atteintes pulmonaires

L'atteinte respiratoire provoquée par la mucoviscidose représente environ 95% des décès prématurés chez les patients malades. (21)

Chez un individu sain, les cellules de l'épithélium respiratoire régulent le transport des ions sodium à l'intérieur de la cellule via l'ENaC et des ions chlorures à l'extérieur de la cellule via la protéine CFTR et l'ORCC. Ces transports permettent d'assurer une hydratation adéquate du mucus recouvrant les cellules respiratoires et un mouvement ciliaire correct. Ces phénomènes parviennent donc à maintenir la clairance mucociliaire (CMC) (Figure 9). Tous ces phénomènes participent à l'assainissement des voies respiratoires. Ainsi, lorsque des agents pathogènes pénètrent dans nos poumons, ils sont emprisonnés dans le mucus qui sera éliminé grâce aux mouvements ciliaires assurant ainsi une clairance mucociliaire correcte et donc une absence de réaction inflammatoire. (21)

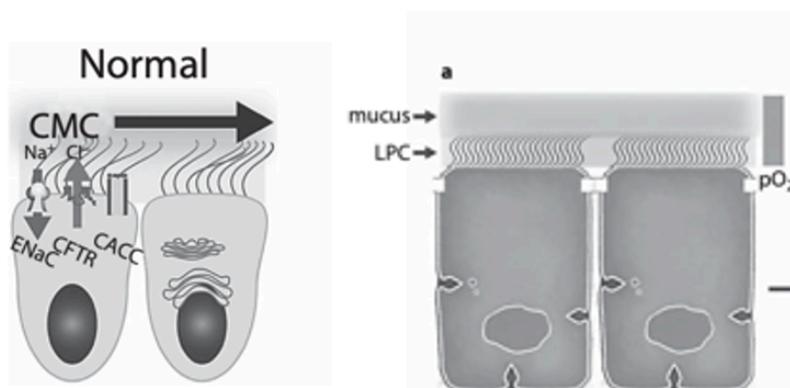


Figure 9 : Échanges d'ions et de mucus et clairance mucociliaire chez une personne saine. (21)

Chez une personne atteinte de mucoviscidose, la protéine CFTR n'assure plus le transport correct des ions chlorure vers l'extérieur de la cellule. Cela va provoquer une forte absorption des ions sodium dans la cellule via l'ENaC. Malgré une compensation partielle réalisée grâce à une sécrétion des ions chlorure à travers le canal ORCC, il en résulte une déshydratation du mucus induisant un mauvais mouvement ciliaire et donc un ralentissement de la clairance mucociliaire. Au fur et à mesure, le mucus non correctement éliminé s'accumule dans la

lumière des petites bronches, puis des bronches, adhère à la surface de celles-ci et emprisonne les agents pathogènes qui ne sont donc plus éliminés. Les agents pathogènes vont proliférer et former des biofilms. Chez un nouveau-né malade, les poumons ne sont pas infectés et ne présentent pas d'inflammation. Après la naissance, au début de la vie, des bactéries vont se développer dans les voies respiratoires ; ce sont principalement les bactéries *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. Puis, au cours du temps, les agents pathogènes prédominants vont devenir plus nocifs et plus résistants comme *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bactéries Gram-. Le mucus épaissi associé au biofilm va former un bouchon muqueux qui va obstruer les voies respiratoires des malades, gênant ainsi le passage de l'air. De plus, les neutrophiles recrutés ne peuvent pas pénétrer le mucus épaissi et atteindre les bactéries présentes dans celui-ci (Figure 10). Cela provoque une importante réaction inflammatoire et laisse des stigmates d'infection qui évoluent au fil du temps en inflammation chronique exacerbée. Ces facteurs sont la cause principale de destruction des tissus pulmonaires. Ces atteintes entraînent une respiration de plus en plus complexe et limitent la capacité des poumons à transférer l'oxygène au sang. (21,23)

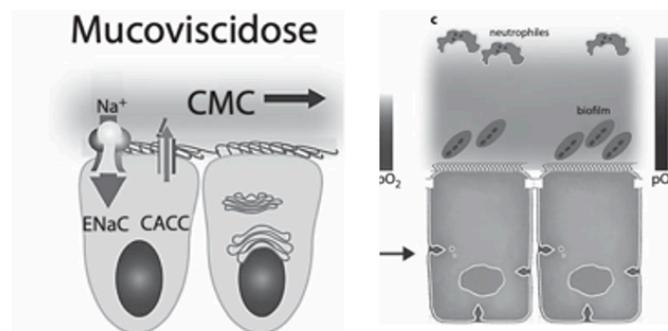


Figure 10 : Échanges d'ions et de mucus et clairance mucociliaire chez une personne atteinte de mucoviscidose avec la formation d'un biofilm et le développement d'une réponse inflammatoire avec la présence de neutrophiles. (21)

1.2.4.2. Atteintes pancréatiques

Chez un individu sain, le pancréas possède plusieurs types de cellules qui sont étroitement liés aux différentes fonctions de l'organe. Le pancréas comprend une composante exocrine et une composante endocrine. (24)

La fonction exocrine du pancréas est représentée par 90% du tissu pancréatique. Cette fonction est assurée par les acini et les canaux excréteurs. Les acini sont des masses arrondies de quelques cellules acineuses sécrétrices dont la sécrétion sera déversée au niveau de duodénum grâce à un canal excréteur. (24)

Les sécrétions pancréatiques contiennent des enzymes digestives et des électrolytes. Les enzymes digestives sont sécrétées par les acini ; les canaux excréteurs régulent les électrolytes présentes dans le suc pancréatique. Les enzymes digestives permettent la digestion des lipides (grâce à une lipase), des protéines (grâce, notamment, à la trypsine), et

des glucides (grâce à une amylase) ainsi que leur absorption dans l'organisme afin de maintenir un bon état nutritionnel. Ce suc pancréatique contient une forte concentration d'électrolytes HCO_3^- qui lui procure des propriétés alcalines. Ces ions HCO_3^- vont permettre de neutraliser les acides gastriques du bol alimentaire, et permettre l'augmentation du pH afin d'accroître l'action des enzymes digestives au niveau du duodénum. C'est au niveau des canaux excréteurs que cette régulation d'électrolytes à lieu. La protéine CFTR, située au niveau apical des cellules épithéliales des canaux excréteurs du pancréas, contrôle la sécrétion d'ions HCO_3^- médiée par l'AMPc en fonctionnant comme canal anionique laissant sortir les ions Cl^- et régulateur des échanges $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$. Cette sécrétion de Cl^- entraîne un flux de Na^+ et d'eau dans la lumière du canal excréteur (Figure 11). (25)

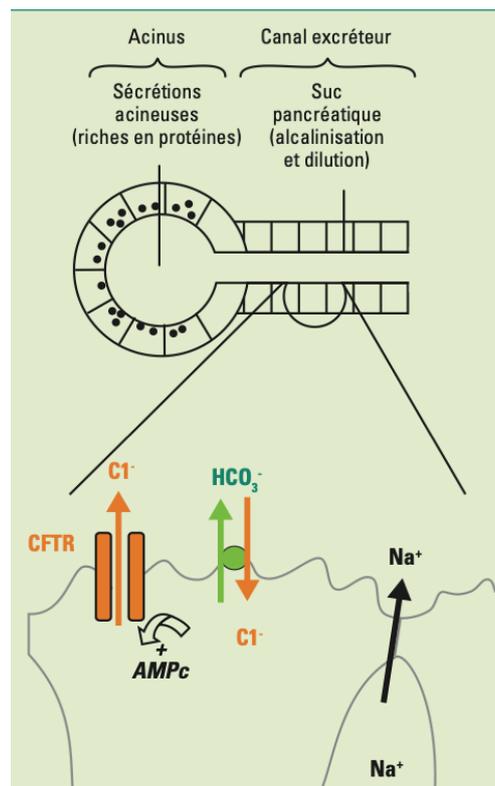


Figure 11 : Rôle de la protéine CFTR dans la sécrétion pancréatique. (26)

Les atteintes pancréatiques des malades se manifestent le plus souvent sous la forme d'une insuffisance pancréatique exocrine. Cette insuffisance pancréatique exocrine est présente chez 70 à 80% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose. En effet, un taux plus bas de protéines CFTR au niveau du pôle apical des cellules canalaire du pancréas entraîne une diminution de la sécrétion des ions HCO_3^- , de Na^+ et d'eau dans la lumière des canaux. Cela provoque donc un épaissement du suc pancréatique qui obstrue les conduits du pancréas et empêche la sécrétion du suc dans le duodénum. L'insuffisance de sécrétion des enzymes qui découle de cette obstruction chez les personnes malades conduit donc à une digestion difficile et à une malabsorption des graisses, des protéines et des sucres au niveau intestinal. Les personnes atteintes de la mucoviscidose présentent un état nutritionnel délétère en vitamines liposolubles (A, D, E et K) et en acides gras essentiels. Il en résulte une importante perte calorique au niveau des selles (diarrhées graisseuses) chez les malades. De plus, le suc

pancréatique épaissi qui obstrue les canaux pancréatiques va provoquer une destruction secondaire des acini par des phénomènes d'auto-digestion. Le tissu acineux est remplacé progressivement par du tissu fibreux (fibrose kystique) perdant au cours du temps sa fonction principale de sécrétion des enzymes. (8,22)

La fonction endocrine du pancréas est assurée par les îlots de Langerhans qui représente 1 à 2% du pancréas. Ces îlots sont groupés sous forme d'amas arrondis comprenant des capillaires fenêtrés dans lesquels les hormones se déversent. Les îlots de Langerhans sont composés de 20% de cellules α qui produisent le glucagon, de 70% de cellules β qui produisent l'insuline, de 5 à 10% de cellule δ qui produisent la somatostatine et de 1 à 2% de cellules PP qui produisent le polypeptide pancréatique. L'insuline et le glucagon permettent de réguler la glycémie dans le sang. Le polypeptide pancréatique et la somatostatine interviennent dans des mécanismes d'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine. (24)

L'insuffisance pancréatique endocrine se manifeste sous forme de diabète chez les patients atteints de mucoviscidose. Ce diabète est rare avant 10 ans, mais il touche 20 à 30% des patients à 20 ans et environ 50% des patients à 30 ans. Les cellules β des îlots de Langerhans permettent de fabriquer l'insuline qui a une action hypoglycémiant alors que les cellules α des îlots de Langerhans permettent de fabriquer le glucagon qui a une action hyperglycémiant. La fonction endocrine du pancréas chez un individu sain permet donc la régulation de la glycémie. Chez les patients malade, la mucoviscidose altère les tissus du pancréas (fibrose) et les îlots de Langerhans sont progressivement détruits. Ainsi, l'apparition du diabète se déroule en 2 étapes. Tout d'abord, on observe une période d'intolérance au glucose avec une hyperglycémie qui survient uniquement en fin de repas ; c'est ce que l'on appelle l'insulino-résistance qui peut durer plusieurs années. Ensuite, on observe une hyperglycémie définitive quel que soit le moment de la journée ; c'est ce que l'on appelle l'insulino-dépendance. Le diabète chez les patients atteints de mucoviscidose peut se présenter comme pour les autres diabètes, avec une pollakiurie, une polydipsie, une polyphagie, une fatigue et un amaigrissement. Cependant, la recherche d'un diabète doit se faire si le patient atteint de mucoviscidose présente des signes d'aggravation de l'état respiratoire, de répétition des infections et de leur résistance aux traitements antibiotiques. En effet, l'hyperglycémie et la carence en insuline diminuent les défenses de l'organisme contre les infections. (22,27,28)

I.2.4.3. Atteintes hépatiques et biliaires

Le foie est un organe qui assure plusieurs fonctions importantes pour l'organisme. Le foie élabore la bile. C'est un fluide digestif qui est conservé dans la vésicule biliaire et qui va se déverser grâce au canal cholédoque dans le duodénum afin d'aider à la digestion des graisses contenues dans le bol alimentaire. La protéine CFTR, située sur le pôle apical des cellules épithéliales biliaires, accentue la sécrétion de Cl^- dans la lumière des canaux biliaires en plus de la sécrétion engendrée par l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Cela va augmenter la fluidité de la bile et la rend plus alcaline. De plus, le foie permet d'éliminer dans la bile certaines toxines présentes dans notre organisme. (29)

Les manifestations hépatiques touchent environ 30 à 40% des patients atteints de mucoviscidose sans limite d'âge et environ 5 à 10% de ces patients présentent des complications hépatiques graves. (30)

Chez une personne atteinte de mucoviscidose, la mutation de la protéine CFTR engendre une augmentation de la viscosité de la bile et donc une stagnation de celle-ci dans les canaux biliaires. De surcroît, cette stagnation induit une obstruction des voies biliaires. Ainsi, cette obstruction empêche la digestion des graisses contenues dans les aliments ainsi que l'élimination des toxines présentes dans notre sang. Ceci peut provoquer une inflammation aiguë, puis une inflammation chronique induisant des mécanismes de réparation par le foie qui vont, à la longue, devenir pathologiques. Les lésions hépatiques peuvent conduire à la formation d'une stéatose hépatique, d'une fibrose, d'une cirrhose locale appelée cirrhose biliaire focale pour se généraliser par la suite et devenir une cirrhose multinodulaire (Figure 12). La cirrhose du foie résulte de l'association d'une inflammation chronique, d'une stéatose et d'une accumulation de tissu fibreux. Les cellules hépatiques vont donc nécroser et l'atteinte à ce stade est irréversible. Le foie n'assure plus correctement sa fonction et une insuffisance hépatocellulaire s'installe. La cirrhose peut se compliquer et être responsable d'une hypertension portale induisant des troubles de la circulation sanguine dans la veine porte irriguant le foie. Cette hypertension portale peut être à l'origine d'hémorragies digestives et engager le pronostic vital du patient. (8,29,30)

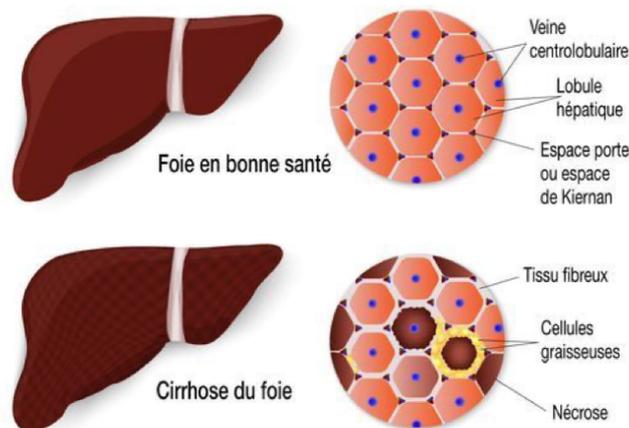


Figure 12 : Aspect d'un foie sain par rapport à un foie atteint de cirrhose. (31)

La cirrhose provoque 3% de décès chez les patients atteints de mucoviscidose. L'atteinte hépato-biliaire représente 2,5 à 5% de la mortalité globale liée à la mucoviscidose. (8)

I.2.4.4. Atteintes intestinales

Chez les patients atteints de mucoviscidose, le dysfonctionnement de la protéine CFTR rend les sécrétions intestinales visqueuses, épaisses, et appauvries en eau favorisant ainsi l'apparition de bouchons. Chez le nouveau-né, l'occlusion de l'intestin grêle due au contenu intestinal trop épais est appelé iléus méconial et représente un des premiers symptômes intestinaux de la mucoviscidose. Chez l'adulte, le syndrome d'obstruction intestinale distale est une obstruction fécale complète ou incomplète au niveau de l'iléon terminal. Cela correspond à une accumulation de selles visqueuses formant un bouchon qui adhère à la muqueuse intestinale épaissie. Dans le cas de la mucoviscidose, la cause principale est un défaut de sécrétion d'eau et d'ions, mais cela peut être accentué par la malabsorption des graisses qui rendent le bol digestif graisseux et épais entraînant une diminution de la motilité intestinale et une inflammation de la muqueuse intestinale. Ces obstructions ou occlusions intestinales sont très douloureuses et peuvent mener à des nausées, des vomissements, des flatulences, des constipations et des prolapsus rectaux. Ces symptômes aigus deviennent chroniques et mènent les patients à une perte d'appétit, à une dénutrition puis à une anorexie. On retrouve ces phénomènes chez 10 à 20% des personnes atteintes de la maladie quel que soit leur âge (nouveau-nés et adultes). (4,8,22)

Certains malades présentent une mucocèle appendiculaire qui est une accumulation de mucus épais dans l'appendice ; ce mucus va alors distendre l'appendice et obstruer sa lumière. Cette atteinte peut être asymptomatique et stable, mais elle peut aussi être très douloureuse avec des crises abdominales aiguës et récurrentes. (4,8,22)

Le syndrome d'obstruction intestinale ou la mucocèle appendiculaire distale peuvent donner suite à une invagination intestinale au niveau de l'iléon et du cæcum. Ce phénomène est fréquent chez l'enfant mais surtout chez le nourrisson mais rare chez l'adulte. Un retournement en doigt de gant a lieu, ce qui aboutit à la formation d'un boudin d'invagination. Cela va alors induire une compression des vaisseaux avec un risque d'ischémie puis de nécrose mais aussi d'hémorragie de la muqueuse intestinale. (4,8,22)

De plus, les personnes atteintes de mucoviscidose ont plus de reflux gastro-œsophagien que la population saine. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : toux chronique, diminution du pH gastrique, altération de la motilité intestinale, périodes de relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage et ralentissement du péristaltisme œsophagien et de la vidange gastrique. De plus, les traitements par kinésithérapie respiratoire peuvent accentuer ces reflux. Il en résulte un déséquilibre de la balance énergétique avec une diminution des ingesta et donc une dénutrition impactant la fonction respiratoire. (4,8,22)

I.2.4.5. Atteintes génitales

La stérilité chez les hommes atteints de mucoviscidose est d'environ 97%. En effet, cette stérilité est due à une absence, une atrophie, ou une fibrose bilatérale des canaux déférents qui va être responsable d'une azoospermie excrétoire en lien direct avec la mutation génétique. (4,23,32)

Concernant les femmes atteintes de mucoviscidose, la fertilité est généralement conservée mais elle peut être parfois diminuée. Cette diminution de fertilité peut être provoquée par des cycles anovulatoires, dus à une diminution de la réserve ovarienne, ou à des troubles hydroélectrolytiques impactant le pH physiologique. La fertilité peut être diminuée par la présence d'anomalies au niveau de la viscosité des sécrétions utérines et de la glaire cervicale qui sont denses, épaisses avec un volume réduit empêchant ainsi l'ascension des spermatozoïdes. De plus, la protéine CFTR régule la sécrétion de gonadolibérine au niveau de l'hypothalamus ; son action altérée provoque donc un dérèglement du système hormonal sexuel chez les patientes malades. Ce dérèglement hormonal serait responsable d'un retard de puberté et donc d'une baisse de la fertilité. De surcroît, le statut nutritionnel défavorable chez les patientes atteintes de mucoviscidose a une incidence reconnue dans cette diminution de la fertilité. (4,23,32)

I.2.4.6. Atteintes musculosquelettiques

Les personnes malades de la mucoviscidose présentent généralement un retard de croissance. Ce retard de croissance est souvent lié à un retard de la minéralisation osseuse. Ce retard est le plus souvent dû à l'état nutritionnel du patient, mais aussi aux infections à répétition, à l'inflammation chronique et à la corticothérapie. Une forte corrélation est établie entre la minéralisation osseuse et l'indice de masse corporelle (IMC) mais aussi entre les variations de la densité minérale osseuse (DMO) et les variations de l'IMC. L'acquisition de la masse osseuse est déficitaire si le statut nutritionnel ou la fonction pulmonaire se dégradent. Ainsi, le métabolisme phosphocalcique et vitaminique (vitamine D) sont indispensables pour une bonne minéralisation osseuse. (33–35)

De nombreuses manifestations ostéoarticulaires surviennent chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, ils possèdent une DMO inférieure aux personnes saines ce qui augmente le risque d'ostéopénie (40%), d'ostéoporose (23,5%), de fractures, d'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique (7 à 10%), d'arthropathie (2 à 8,5%), et d'autres troubles articulaires. (33-35)

Par ailleurs, l'hippocratisme digital peut être rencontré chez les patients souffrant de mucoviscidose. Cette affection est due à une maladie respiratoire chronique et elle induit une déformation des doigts et des ongles. (23)

I.2.5. Manifestations cliniques

La mutation de la protéine CFTR s'exprime principalement au niveau respiratoire, pancréatique, digestif, hépatique et génital. Cependant, une grande diversité d'expression clinique est observée d'un patient à l'autre suivant le type de mutation décelée.

Chez les nouveau-nés, on observe un iléus méconial qui est présent chez 10 à 20% des nouveau-nés et qui est caractéristique de la pathologie. Cela peut se manifester par une obstruction intestinale empêchant l'évacuation du méconium dans les premiers jours de vie du nourrisson, mais encore par une péritonite ou une perforation intestinale qui entraînent de plus graves conséquences. Il est possible que les nouveau-nés atteints de mucoviscidose présentent une jaunisse persistante. (36,37)

Chez les nouveau-nés et les enfants, on remarque une toux prolongée, chronique, sèche ou avec expectorations, mais aussi une malabsorption gastro-intestinale provoquant des diarrhées chroniques graisseuses, un retard de croissance, des carences en vitamines liposolubles et oligoéléments, une déshydratation, un amaigrissement sans perte d'appétit. De plus, on peut observer une stéatose hépatique, des lithiases biliaires, une cirrhose biliaire multifocale, des RGO, une constipation et un prolapsus rectal. (36,37)

Chez l'adolescent et l'adulte, on peut retrouver de nombreuses manifestations cliniques :

- Des symptômes respiratoires avec des atteintes ORL à répétition, des infections broncho-pulmonaires chroniques à répétition, une toux, un pneumothorax, une hypertension pulmonaire, une détresse respiratoire avec un manque d'oxygène.
- Des symptômes pancréatiques avec une pancréatite, une fibrose, une stéatorrhée et un diabète.
- Des symptômes hépato-biliaires avec des douleurs abdominales, des lithiases biliaires, une stéatose, une fibrose, une cirrhose et une hypertension portale.
- Des symptômes digestifs avec des douleurs abdominales, des nausées, vomissements, des flatulences, une constipation, un prolapsus rectal, un SOID, un RGO, une mucocèle appendiculaire, une invagination intestinale et des hémorragies digestives.
- Des symptômes génitaux avec une infertilité masculine et une hypofertilité féminine.
- Des symptômes musculo-squelettiques avec un retard de croissance, une faible DMO et un hippocratisme digital.
- Des symptômes généraux avec une fatigue accrue, une déshydratation due à la perte de sel par la peau accompagnée d'une sueur salée, un amaigrissement sans perte d'appétit et une dénutrition en vitamines liposolubles (A, D, E et K) et en acides gras essentiels. (38)

Ainsi, la complexité de la maladie de la mucoviscidose s'explique avec la présence d'une multitude de manifestations cliniques qui touchent de nombreux organes avec une sévérité et une fréquence variable en fonction de la mutation présente sur la protéine CFTR. (38)

I.2.6. Évolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la maladie sont variables d'un malade à un autre. En effet, l'évolution de la pathologie peut être différente en fonction des organes touchés chez un même patient. En général, les manifestations cliniques de la mucoviscidose ont tendance à s'aggraver au cours de l'adolescence et encore plus à l'âge adulte. Certaines formes de mucoviscidose peuvent être d'apparition tardive et d'évolution prolongée. Néanmoins, l'évolution peut voir apparaître des complications aiguës ou chroniques pouvant conduire au décès du patient. (38)

La principale cause de décès des patients atteints de mucoviscidose est une insuffisance respiratoire. Environ 85% des patients atteints de mucoviscidose meurent à cause des atteintes respiratoires. (7)

Actuellement, une prise en charge précoce et rigoureuse permet au patient d'avoir une qualité de vie nettement améliorée. En effet, une prévention de la dénutrition sévère, une prise en charge multidisciplinaire par des centres de soins spécialisés (CRCM), le dépistage à la naissance et un suivi réalisé dès la naissance permettent de diminuer la fréquence d'apparition des symptômes mais aussi de diminuer la mortalité chez les patients malades. (38)

L'espérance de vie est aujourd'hui de 40 à 50 ans pour les personnes atteintes de mucoviscidose et celle-ci a tendance à s'améliorer avec les progrès de la recherche. Ainsi, une augmentation de l'espérance de vie est à prévoir dans les futures années. (4)

I.3. Dépistage et diagnostic

Le dépistage de la mucoviscidose réalisé à la naissance de manière systématique va permettre un diagnostic précoce. Ainsi, le diagnostic de la mucoviscidose est le plus souvent établi chez le nouveau-né. Cependant, le diagnostic peut être aussi réalisé plus tardivement face à l'apparition de symptômes évocateurs de la maladie. Ce diagnostic pourra se faire par un test à la sueur et des tests génétiques. (39)

I.3.1. Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose est mis en place de manière systématique depuis 2002 en France. Il est réalisé au 3^{ème} jour de vie du nouveau-né. La réalisation du test se fait à l'aide d'une prise de sang effectuée dans le talon du nouveau-né. Dans l'analyse de ce sang prélevé, on cherche à doser la teneur d'une enzyme spécifiquement fabriquée par le pancréas : la trypsine immunoréactive (TIR). En effet, chez une personne atteinte de la mucoviscidose, on observe une teneur élevée de l'enzyme. Ce test est très fiable et détecte plus de 95% des enfants atteints de mucoviscidose. Ainsi, un taux élevé de TIR chez le nouveau-né amène à une suspicion de mucoviscidose chez l'enfant. Afin de confirmer le diagnostic, il est pourtant nécessaire de réaliser une analyse génétique et un test à la sueur. (40)

I.3.2. Test à la sueur

Le test à la sueur permet de confirmer le diagnostic de la mucoviscidose. L'excès de sel dans la sueur est caractéristique de la maladie. Le test le plus couramment réaliser est de stimuler la transpiration sur l'avant-bras du patient par un courant électrique de faible intensité. Ainsi, la sueur produite est récupérée sur un papier absorbant pour être analysée. La teneur en chlorure est alors quantifiée, ce qui permet d'orienter le diagnostic.

- Si la teneur est < 40 mmol/L, alors la personne n'a pas la maladie.
- Si la teneur est > 60 mmol/L, alors la personne est malade.
- Si la teneur est comprise entre 40 et 60 mmol/L, on ne peut pas conclure et le test doit être refait ou l'analyse génétique permet de poser le diagnostic.

Ce test est indolore et il est possible deux jours après la naissance. Le test est positif chez 98% des patients malades. (41)

Remarque : Pourquoi retrouve-t-on un excès de sel sur la peau alors que le phénomène inverse se produit dans les autres organes ?

Dans les glandes sudoripares : (42)

Physiologie	Mucoviscidose
La sueur primaire est tout d'abord produite avec une concentration en NaCl équivalente à celle du plasma. Ce fluide isotonique est véhiculé jusqu'à la surface de la peau par des canaux collecteurs. Au cours de ce cheminement, le NaCl est en parti réabsorbé vers le plasma. Les deux protéines exprimées par les cellules canalaire sudoripares qui régulent l'équilibre de réabsorption sont le canal sodique épithélial (ENaC) et le canal CFTR. La sueur résultante secondaire a donc une concentration en NaCl plus faible que le fluide primaire.	Le défaut de fonctionnement de la protéine CFTR fait que la sueur n'est plus affinée et se trouve hyper concentrée à la surface de la peau expliquant le baiser salé et le test à la sueur.

Dans les autres organes : (16)

Physiologie	Mucoviscidose
La protéine CFTR permet le passage des ions Cl^- à la surface de la glande. Le canal ENaC conduit les ions Na^+ de la lumière de la glande vers la cellule. L'équilibre de ces échanges ioniques assure le maintien d'une hydratation correcte du mucus, le rendant fluide.	L'absence de protéine CFTR fonctionnelle entraîne une rétention des ions Cl^- dans la cellule. Ceci induit une augmentation du passage des ions Na^+ dans la cellule par le canal ENaC. Cela amène donc à un déficit d'hydratation du mucus qui devient visqueux.

Ainsi, l'épithélium canalaire sudoripare est de type absorbant alors que les épithéliums des autres organes tel que le poumon, le pancréas... sont de type sécréteur. La physiologie cellulaire explique donc les anomalies de fonctionnement inverses entre la peau et les tissus dans une même maladie. (42)

I.3.3. Analyse génétique

L'analyse génétique est réalisée pour confirmer le diagnostic de la mucoviscidose. En effet, grâce aux cellules prélevées dans le sang ou dans la salive, on analyse le patrimoine génétique qui est à l'origine de la mucoviscidose, c'est-à-dire le gène codant pour la protéine CFTR. L'étude du gène CFTR permet d'identifier les deux mutations provenant des gènes des parents. Ainsi, selon le type de mutations, la pathologie s'exprimera de façon plus ou moins prononcées. Ce test est réalisable immédiatement après la naissance et il est très fiable. (40,41)

Lorsque le diagnostic est confirmé, une consultation en conseil génétique est mise en place pour les familles dont une personne est atteinte ou porteuse saine de la mucoviscidose. Cette consultation en conseil génétique est nécessaire pour venir en aide aux patients et à leurs proches afin de comprendre l'importance du mode de transmission héréditaire de la maladie, du risque pour un couple ayant un enfant malade d'en avoir un autre malade, ainsi que le recours à un diagnostic prénatal ou pré-implantatoire pour éviter d'avoir un enfant atteint de la maladie. (40,41)

I.3.4. Diagnostic prénatal ou pré-implantatoire

Le diagnostic prénatal permet de déterminer si une anomalie génétique pouvant être responsable de la mucoviscidose est présente chez l'embryon. Pour réaliser le test, un prélèvement du liquide amniotique ou des cellules du placenta dans l'utérus d'une femme enceinte sont nécessaires pour réaliser une analyse génétique de l'embryon. Le test est très fiable et permet en cas de positivité de l'embryon à la mucoviscidose, de réaliser une interruption médicalisée de cette grossesse. (40)

Le diagnostic pré-implantatoire est réalisé si une fécondation in-vitro a lieu et il permet de sélectionner un embryon non malade à implanter chez la future mère. Pour réaliser le test, un prélèvement des cellules embryonnaires est nécessaire afin de faire une analyse génétique de l'embryon. (40)

Lors de cette consultation, le conseil génétique doit informer les patients sur l'obligation de prévenir les membres de leur famille (jusqu'aux cousins germains) du risque de transmission du gène muté lié à la mucoviscidose et, éventuellement, de réaliser un test génétique afin de mettre en évidence une mutation du gène ou non. (41)

Lorsque le diagnostic de la mucoviscidose est confirmé, le médecin établit un bilan et une évaluation initiale du patient. Cela aura pour but de mesurer les conséquences de la maladie sur les différents organes atteints. (41)

- Un bilan sur l'état général et nutritionnel du patient avec la prise du poids, de la taille, et de l'IMC mais aussi lorsqu'il s'agit d'un enfant, avec l'étude de la courbe de croissance.
- Un bilan respiratoire avec une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), une radiographie, un scanner du thorax et une analyse des germes dans les crachats.
- Un bilan digestif avec un bilan sanguin permettant de connaître le dosage d'assimilation des graisses, des vitamines et des nutriments, une échographie abdominale, un scanner, une endoscopie œsophagienne.
- Un bilan pancréatique avec la recherche d'un diabète associé.

II. Traitements

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la mucoviscidose. Cependant, de nombreux progrès ont vu le jour au niveau de la prise en charge de cette pathologie. Ainsi, ces progrès permettent une augmentation de l'espérance de vie mais aussi une amélioration de la qualité de vie des patients. (43) La prise en charge est alors symptomatique et nécessite la coordination de plusieurs acteurs tels que :

- L'infirmier coordinateur du CRCM qui permet de coordonner et d'organiser les soins entre les différents acteurs du réseau et chez le patient.
 - Le kinésithérapeute du CRCM qui permet d'établir un contact avec le kinésithérapeute libéral que ce soit à son cabinet, au CRCM ou encore au domicile du patient.
 - Des médecins spécialistes : ORL, allergologue, gastro-entérologue, endocrinologue, diabétologue, hépatologue, rhumatologue, néphrologue, gynéco-obstétricien, chirurgien digestif, nutritionniste, urologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, médecin de la douleur, médecin de la reproduction.
 - Des professionnels libéraux en coordination avec le CRCM :
 - Pédiatre, médecin traitant.
 - Médecin scolaire.
 - Infirmier : surveille et accompagne le patient, traite les exacerbations, injecte les cures d'antibiotiques, réalise la nutrition entérale, injecte l'insuline, réalise l'oxygénothérapie...
 - Kinésithérapeute : surveille et suit le patient de façon quotidienne, réévalue le traitement de fond en fonction des exacerbations et des complications, assure la réalisation de l'aérosolthérapie et des traitements inhalés...
 - EAPA : adapte une activité physique en fonction de l'état du patient.
 - Diététicien.
 - Pharmacien d'officine.
- D'autres acteurs comme des structures d'HAD, de centre de soins de suite et de réadaptation, des prestataires de services. (44)

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose permet d'agir sur les différentes atteintes qu'ils peuvent présenter et vise donc à réduire les symptômes pulmonaires, digestifs, nutritionnels, endocriniens, hépatiques... (43)

La prise en charge des atteintes pulmonaires a pour objectif d'améliorer la clairance mucociliaire, de diminuer la dégradation de la fonction respiratoire et de réduire les infections bactériennes pulmonaires. De ce fait, la prise en charge repose le plus souvent sur la réalisation d'une kinésithérapie respiratoire, sur l'utilisation de fluidifiants bronchiques et de bronchodilatateurs sous forme d'aérosols, sur l'utilisation d'antibiotiques *per os*, par injection IV ou par aérosol lorsque les patients présentent des infections bactériennes, mais aussi sur l'utilisation d'anti-inflammatoires. Cette prise en charge, associée à une activité physique régulière et adaptée au patient, vise à réduire la dégradation de la fonction pulmonaire.

Lorsque la fonction respiratoire est altérée, on parle d'insuffisance respiratoire chronique majeure qui amène les patients sous oxygénothérapie puis à une éventuelle greffe pulmonaire. (4)

La prise en charge des atteintes digestives a pour but de corriger les symptômes tels que le RGO, la constipation, mais aussi de prévenir la déshydratation et la dénutrition. En effet, afin de réduire les carences, il est nécessaire que les patients malades suivent un régime riche en calories (graisses, protéines, sucres) et reçoivent une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E et K). (8)

La prise en charge des atteintes pancréatiques a pour objectif d'améliorer la digestion du patient en le supplémentant avec des extraits enzymatiques. De plus, l'apparition d'un diabète peut survenir chez les malades ; des conseils diététiques sont alors mis en place, associés ou non avec de l'insuline afin de réguler au mieux la glycémie des patients. (8)

La prise en charge des atteintes hépatiques a pour but de stimuler la sécrétion biliaire, et d'éviter une inflammation du foie pouvant amener à une dégradation de celui-ci. Ainsi, de l'acide ursodésoxycholique est prescrit chez les malades. Pour les atteintes plus graves, une chirurgie peut être envisagée. (8)

Cependant, grâce aux nombreuses recherches menées dans les années 2015-2018, les premières thérapies actives sur l'étiologie de la maladie arrivent sur le marché et représentent une révolution pour la prise en charge des malades. Ces nouvelles thérapies ont nettement amélioré les symptômes de la maladie et la qualité de vie des patients. En effet, on observe une diminution de l'ensemble des symptômes et des atteintes dues à la mucoviscidose mais surtout concernant les atteintes respiratoires. Ces thérapies ciblées agissent sur le défaut protéique à l'origine de la maladie. (4)

II.1. Traitement des atteintes pulmonaires

II.1.1. Traitements médicamenteux

II.1.1.1. Modulateurs de CFTR

Les modulateurs du canal CFTR agissent en rétablissant l'activité de la protéine CFTR mutée. Cette classe thérapeutique est la première qui permet de traiter étiologiquement la mucoviscidose. En effet, cette classe comprend des potentiateurs et des correcteurs de la protéine CFTR. Plusieurs combinaisons de potentiateurs et de correcteurs existent à ce jour et sont adaptés selon le profil génétique des patients malades.

Les potentiateurs stimulent la faible activité de la protéine CFTR déjà présente au niveau des membranes. Ainsi, ils permettent d'augmenter la durée et la fréquence d'ouverture du canal CFTR afin d'assurer le passage correct des ions chlorure.

Les correcteurs corrigent les anomalies de la protéine CFTR. Ils vont faciliter la maturation de la protéine CFTR ainsi que son transport intracellulaire afin d'augmenter son expression au niveau de la membrane apicale des cellules concernées. (45,46)

Les modulateurs de CFTR comportent le suffixe « -caftor » en DCI et comprennent plusieurs molécules :

- Potentiateurs : ivacaftor
- Correcteurs : lumacaftor, tézacaftor, élexacaftor. (46)

Ces molécules sont retrouvées sur le marché sous forme de monothérapie avec un potentiateur seul ou sous forme d'associations fixes avec un potentiateur et un (ou plusieurs) correcteur(s). Le choix de l'utilisation des modulateurs du canal CFTR se fait en fonction des mutations des patients.

- Monothérapie : KALYDECO® (ivacaftor)
- Associations : ORKAMBI® (lumacaftor, ivacaftor), SYLKEVI® (tézacaftor, ivacaftor), KAFTRIO® (tézacaftor, élexacaftor, ivacaftor) (46)

Le mécanisme d'action de ces thérapies repose sur la précision avec laquelle les molécules ciblent et agissent sur les défauts protéiques propres à chaque mutation (Figure 13).

Les potentiateurs assurent une meilleure conduction des ions chlorure à travers les canaux CFTR présentant un dysfonctionnement et/ou une instabilité. La molécule principalement référencée est l'ivacaftor. Cette molécule interagit avec la protéine CFTR qui se trouve au niveau de la membrane et permet ainsi d'augmenter la fréquence d'ouverture des canaux CFTR qu'ils soient fonctionnels ou dysfonctionnels. Les potentiateurs agissent sur les mutations de classe III, IV et VI. (46)

Les correcteurs quant à eux, facilitent le transport intracellulaire et la maturation des protéines mutées. En effet, les correcteurs se lient avec les protéines CFTR mutées ce qui leur permet d'échapper à une destruction via le protéasome. De plus, lors de cette liaison, les correcteurs corrigent le repliement des protéines défectueuses et les rendent stables. Il est possible d'avoir plusieurs correcteurs dans une même spécialité car les correcteurs ont un effet complémentaire du fait qu'ils se lient sur des sites différents de la protéine. Les correcteurs agissent sur les mutations de classe II. (46)

L'association au sein d'une même spécialité, de potentiateur et d'un ou plusieurs correcteurs, permet d'augmenter la quantité ainsi que l'activité des protéines CFTR au niveau des membranes. (46)

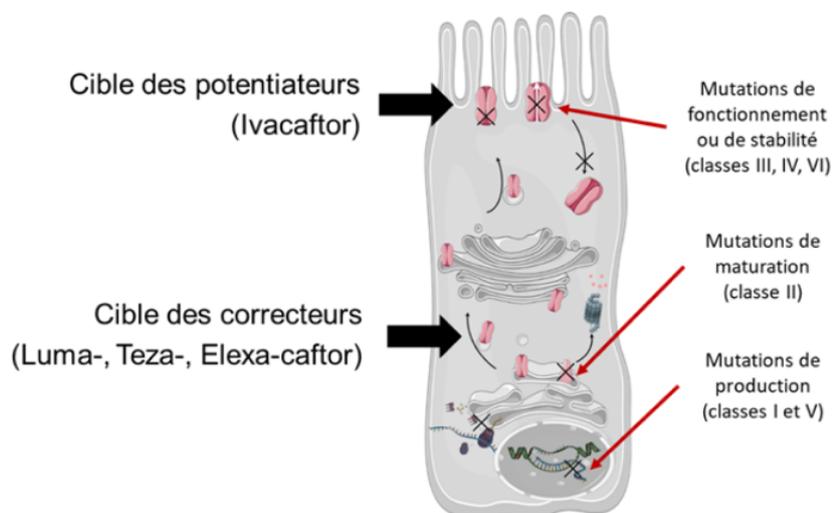


Figure 13 : Impact des potentiateurs et des correcteurs sur les protéines CFTR. (46)

II.1.1.1.1. KALYDECO®

Le KALYDECO® est un médicament qui possède une AMM depuis 2012 en France. Ce médicament est inscrit sur la liste 1 et c'est un médicament d'exception. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et a un renouvellement non restreint. Le principe actif du KALYDECO® est l'ivacaftor. Il est présent sous forme de granulés en sachets ou sous forme de comprimés. (47–58)

Le KALYDECO® en granulés est dosé à 25 mg, 50 mg ou 75 mg par sachet. Il est indiqué dans le « traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR ou de l'une des mutations de classe III du gène CFTR ». (59–61)

La posologie doit être déterminée selon l'âge et le poids des patients. (59-61)

Age	Poids	Dose	Dose journalière
4 mois à < 6 mois	≥ 5 kg	25 mg matin 25 mg soir	50 mg
≥ 6 mois	≥ 5 kg à < 7 kg	25 mg matin 25 mg soir	50 mg
	≥ 7 kg à < 14 kg	50 mg matin 50 mg soir	100 mg

	≥ 14 kg à < 25 kg	75 mg matin 75 mg soir	150 mg
--	-------------------	---------------------------	--------

Le KALYDECO® en comprimés est dosé à 75 mg ou 150 mg. Il est indiqué en :

- « Monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène CFTR ou de l'une des mutations de classe III du gène CFTR.
- En association avec tezacaftor/ivacaftor comprimés, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.
- En association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR ». (62,63)

La posologie doit être déterminée selon l'âge, le poids et suivant la stratégie thérapeutique adoptée :

- Ivacaftor en monothérapie : (62,63)

	Matin	Soir
≥ 6 ans, ≥ 25 kg	ivacaftor à 150 mg	ivacaftor à 150 mg

- Ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor : (62,63)

	Matin	Soir
6 à < 12 ans, < 30 kg	tezacaftor/ivacaftor à 50 mg/75 mg	ivacaftor à 75 mg
6 à < 12 ans, ≥ 30 kg Ou ≥ 12 ans	tezacaftor/ivacaftor à 100 mg/150 mg	ivacaftor à 150 mg

- Ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor : (62,63)

	Matin	Soir
6 à < 12 ans, < 30 kg	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à 2 comprimés de 37,5 mg/25 mg/50 mg	ivacaftor à 75 mg
6 à < 12 ans, ≥ 30 kg Ou ≥ 12 ans	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à 2 comprimés de 75 mg/50 mg/100 mg	ivacaftor à 150 mg

II.1.1.1.2. ORKAMBI®

L'ORKAMBI® est un médicament qui possède une AMM depuis 2015 en France. Ce médicament est inscrit sur la liste 1 et c'est un médicament d'exception. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et a un renouvellement non restreint. Les principes actifs de l'ORKAMBI® sont le lumacaftor et l'ivacaftor. Il est présent sous forme de granulés en sachets ou sous forme de comprimés. (64–71)

L'ORKAMBI® en granulés est dosé à 100 mg/125 mg ou 150 mg/188 mg par sachet. Il est indiqué dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ». (72,73)

La posologie doit être déterminée selon l'âge et le poids des patients : (72,73)

Age	Poids	Matin	Soir
2 à 5 ans	< 14 kg	lumacaftor/ivacaftor 100 mg/125 mg	lumacaftor/ivacaftor 100 mg/125 mg
2 à 5 ans	≥ 14 kg	lumacaftor/ivacaftor 150 mg/188 mg	lumacaftor/ivacaftor 150 mg/188 mg
≥ 6 ans	Voir recommandations ORKAMBI® comprimés		

L'ORKAMBI® en comprimés est dosé à 100 mg/125 mg ou 200 mg/125 mg. Il est indiqué dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ». (74,75)

La posologie doit être adaptée selon l'âge du patient : (74,75)

Age	Matin	Soir
6 à 11 ans	lumacaftor/ivacaftor à 2 comprimés de 100 mg/125 mg	lumacaftor/ivacaftor à 2 comprimés de 100 mg/125 mg
≥ 12 ans	lumacaftor/ivacaftor à 2 comprimés de 200 mg/125 mg	lumacaftor/ivacaftor à 2 comprimés de 200 mg/125 mg

II.1.1.1.3. SYMKEVI®

Le SYMKEVI® est un médicament qui possède une AMM depuis 2018 en France. Ce médicament est inscrit sur la liste 1 et c'est un médicament d'exception. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et a un renouvellement non restreint. Les principes actifs du SYMKEVI® sont le tezacaftor et l'ivacaftor. Il est présent sur le marché uniquement sous forme de comprimés. (76–78)

Le SYMKEVI® est dosé à 50 mg/75 mg ou 100 mg/150 mg par comprimé. Il est indiqué en association avec KALYDECO® (ivacaftor) comprimés dans le « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* et *3849 + 10kbC→T*. (79,80)

La posologie doit être déterminée selon l'âge et le poids des patients : (79,80)

Age	Poids	Matin	Soir
6 à < 12 ans	< 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg	ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans	≥ 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans		tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg

II.1.1.1.4. KAFTRIO®

Le KAFTRIO® est un médicament qui possède une AMM depuis 2020 en France. Ce médicament est inscrit sur la liste 1 et c'est un médicament d'exception. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et a un renouvellement non restreint. Les principes actifs du KAFTRIO® sont l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor. Il est présent sur le marché uniquement sous forme de comprimés. (81–83)

Le KAFTRIO® est dosé à 37,5 mg/25 mg/50 mg ou 75 mg/50 mg/100 mg par comprimé. Il est indiqué en association avec KALYDECO® (ivacaftor) dans le « traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène CFTR ». (84,85)

La posologie doit être déterminée selon l'âge et le poids des patients : (84,85)

Age	Poids	Matin	Soir
6 à < 12 ans	< 30 kg	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à 2 comprimés de 37,5 mg/25 mg/50 mg	ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans	≥ 30 kg	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à 2 comprimés de 75 mg/50 mg/100 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans		ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à 2 comprimés de 75 mg/50 mg/100 mg	ivacaftor 150 mg

II.1.1.1.5. Comparaison des modulateurs du gène CFTR

L'efficacité clinique des modulateurs de CFTR repose sur l'évolution de la fonction respiratoire et de la fonction digestive mais aussi sur la qualité de vie des patients. L'évaluation de la fonction respiratoire se fait grâce à la mesure du VEMS, le nombre d'exacerbations et la prévalence des infections pulmonaires. Lors de la prise du traitement, on observe une augmentation du VEMS (Tableau 1) mais aussi une diminution du nombre et de la prévalence des infections pulmonaires. En effet, le patient présente un mucus plus clair et plus fluide lui permettant de ne plus être encombré pour respirer, mais aussi d'éliminer plus facilement les bactéries présentes au niveau pulmonaire et donc de développer moins d'exacerbation et d'infection pulmonaire. Ces effets sont constatés durant la première semaine de traitement et sont prolongés tout au long de la prise des modulateurs de CFTR. A noter que lors des deux premiers jours de traitement, il est possible que le patient ait une phase de purge où le patient risque d'expectorer de nombreux crachats. L'évaluation de la fonction digestive repose sur

une évaluation de l'IMC. On observe une augmentation de l'IMC (Tableau 1) indiquant une meilleure assimilation du bol alimentaire (graisses, protéines, sucres, vitamines A, D, E, K) par l'organisme des patients malades. Tous ces paramètres entraînent une amélioration sur le ressenti de la maladie et induisent donc une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose. (46)

De plus, il s'avère que la concentration sudorale en ion chlorure est inversement proportionnelle à l'activité du canal CFTR. Il s'agit du marqueur traditionnel de la mucoviscidose. Lorsqu'un patient prend un de ces traitements, on observe une diminution de la concentration en ions chlorure dans la sueur (Tableau 1) qui peut aller de 40 à 50 mmol/L. (46)

Tableau 1 : Effets cliniques des traitements modulateurs de CFTR. (46)

	KALYDECO®	ORKAMBI®	SYMKEVI®	KAFTRIO®
Concentration en ions chlorure de la sueur	- 50 mmol/L	- 10 mmol/L	- 10 mmol/L	- 40 mmol/L
VEMS	+ 10%	+ 2,5%	+ 3,5%	+ 14%
IMC	+ 1 kg/m ²	< 1 kg/m ²	< 1 kg/m ²	+ 1 kg/m ²

De multiples interactions pharmacocinétiques sont recensées chez les « -caftor » car ils sont métabolisés par les cytochromes CYP3A4 et 3A5 et sont des substrats de la glycoprotéine P (Pgp). De ce fait, lors d'administrations concomitantes d'inhibiteurs de CYP3A4 (notamment les dérivés azolés) ou lors d'une insuffisance hépatique modérée à sévère, les doses de médicaments modulateurs de CFTR doivent être réduites. L'ivacaftor est un faible inhibiteur du CYP3A4 alors que le lumacaftor lui est un puissant inhibiteur du CYP3A4. De plus, la prise de pamplemousse est à éviter avec ce médicament car c'est, globalement, un inhibiteur enzymatique qui a tendance à augmenter la concentration de l'ivacaftor. L'administration des modulateurs de CFTR avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évaluée selon le rapport bénéfice/risque de chaque patient. (46)

Cependant, malgré les connaissances pharmacocinétiques de cette classe thérapeutique, la variabilité de la réponse aux traitements est principalement due au profil génétique du patient. Ainsi, la réponse varie dans une même classe de mutations mais aussi pour un même variant. (46)

Concernant les personnes présentant une insuffisance hépatique modérée, une réduction de la posologie est recommandée. Pour les personnes présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du médicament n'est pas recommandée, sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Ainsi, une surveillance rigoureuse doit être mise en place à l'initiation du traitement. En effet, une surveillance des transaminases et de la bilirubine totale est nécessaire à l'initiation du traitement, puis tous les trois mois pendant la première année de traitement puis une fois par an. (46)

Concernant la grossesse, l'allaitement et chez le patient greffé, l'utilisation des modulateurs de CFTR n'est pas recommandée du fait de l'absence de données à ce sujet. Pour chaque patient, une évaluation de la balance bénéfice/risque par les médecins est nécessaire. (46)

Les modulateurs de CFTR doivent être pris de manière rigoureuse par le patient. Ainsi, l'intervalle entre la prise du matin et celle du soir doit être de 12 heures. Les granulés contenus dans les sachets doivent être mélangés avec 5 mL d'aliment liquide ou semi-liquide à température ambiante ou inférieure. Le mélange doit être ingéré immédiatement ou dans l'heure qui suit et en totalité. Les comprimés doivent être avalés en entier, sans être écrasés, croqués ou fractionnés. De plus, la prise des granulés ou des comprimés se fait avec un repas riche en graisses pour une meilleure assimilation du médicament. (59-63,72-75,79,80,84,85)

Lorsque l'oubli de la prise du médicament survient moins de 6 heures après l'heure de la prise habituelle, le patient doit prendre la dose le plus rapidement possible et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Cependant, si l'oubli du médicament dépasse les 6 heures, le patient attend la dose suivante à l'heure habituelle où il prend le médicament et sans changer le dosage. (59-63,72-75,79,80,84,85)

Les modulateurs de CFTR possèdent des effets indésirables communs mais aussi des effets indésirables spécifiques selon le type de spécialité (Tableau 2) : (59-63,72-75,79,80,84,85)

Tableau 2 : Liste des effets indésirables communs et spécifiques des modulateurs de CFTR. (59-63,72-75,79,80,84,85)

	Modulateurs du gène CFTR	KALYDECO®	ORKAMBI®	SYMKEVI®	KAFTRIO®
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, rhinite				Grippe
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hypoglycémie
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges				
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, otalgie, trouble vestibulaire				

Affections respiratoires	Congestion nasale	Douleur oropharyngée	Dyspnée, toux, expectoration, bronchospasme	Dyspnée, douleur oropharyngée	Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée		Nausées, vomissements, flatulences	Nausées	Nausées, vomissements, flatulences
Affections hépato-Biliaires	Augmentation des transaminases				
Affections de la peau	Rash cutané				Acné, prurit
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein		Règles irrégulières, dysménorrhée, métrorragie		
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration				

II.1.1.2. Antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés pour éliminer les bactéries présentes et qui entraînent une inflammation du tissu afin de préserver ainsi l'intégrité des tissus pulmonaires. Dans la mucoviscidose, 4 bactéries sont principalement responsables de la majorité des infections : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cepacia*. Le choix de l'antibiotique dépendra de la sensibilité des germes aux différents antibiotiques proposés. Cependant, de nombreuses bactéries sont naturellement résistantes à certains antibiotiques et de nouveaux variants émergent et peuvent devenir résistants à des antibiotiques pour lesquels la bactérie non mutée était sensible. Afin d'identifier au mieux le germe présent, différents prélèvements bactériologiques sont possibles : le lavage broncho-alvéolaire (LBA), l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC), l'écouvillonnage pharyngé, l'aspiration nasopharyngée ou encore l'expectoration induite par nébulisation. Le choix de l'antibiotique doit être fait selon la sensibilité du germe à l'antibiotique. Des combinaisons d'antibiotiques sont possibles afin de limiter les résistances. Cependant, les caractéristiques pharmacocinétiques des patients atteints de mucoviscidose sont particulières. En effet, un malade présente un volume de distribution par kilogramme de poids corporel plus important que la population saine, alors que la demi-vie d'élimination se retrouve raccourcie. Ces caractéristiques sont modifiées par la gravité de la maladie ainsi que par l'état nutritionnel du patient. Ces paramètres impliquent une augmentation de la posologie et de la durée de traitement par les antibiotiques. Ainsi, de nombreux antibiotiques sont souvent prescrits hors

AMM. L'adaptation des doses ainsi que l'administration répétée de cures d'antibiotiques nécessite une surveillance particulière concernant les toxicités rénale, hépatique et auditive. (86,87)

II.1.1.2.1. *Haemophilus influenza*

Afin de diminuer la présence de la bactérie ou même de l'éradiquer, il est possible d'établir une monothérapie par voie orale de 15 jours. Si la bactérie n'est pas productrice de bêta-lactamases, alors l'utilisation d'amoxicilline (CLAMOXYL®) seule peut être envisagée. Cependant, pour les bactéries productrices de bêta-lactamases, l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique (AUGMENTIN®) ou d'une céphalosporine telle que cefpodoxime (ORELOX®) ou céfixime (OROKEN®) ou cefuroxime (ZINNAT®) est nécessaire. (88)

L'amoxicilline fait partie de la classe des bêtalactamines. Elle peut être utilisée seule (CLAMOXYL®) ou en association avec un inhibiteur des bêta-lactamases qui est l'acide clavulanique (AUGMENTIN®). Plusieurs effets indésirables principaux sont répertoriés comme des allergies, des diarrhées et des candidoses cutanéomuqueuses. Il est préférable de prendre ces antibiotiques pendant le repas afin de limiter les troubles digestifs. (89,90)

Les céphalosporines (ORELOX®, OROKEN® et ZINNAT®) appartiennent aussi au groupe des bêtalactamines. Elles sont à prendre à 12 heures d'intervalles, pendant le repas et possèdent moins d'effets indésirables digestifs. (91–93)

II.1.1.2.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (SA) est une bactérie retrouvée chez 66% des patients malades de la mucoviscidose. C'est une bactérie commensale du nasopharynx. Cependant, plusieurs types de *Staphylococcus aureus* sont répertoriés. Il existe les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM) et ceux résistants à la méticilline (SARM). Ces variants doivent être traités de manières différentes. (86,87)

II.1.1.2.2.1. Antibioprophylaxie primaire

La prophylaxie primaire pour tous les SA confondus n'est pas recommandée chez le nourrisson et l'enfant atteint de mucoviscidose car elle conduit à une colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* plus précoce et plus fréquente. (86,87)

II.1.1.2.2.2. Traitement des exacerbations

Pour les exacerbations, l'antibiothérapie est recommandée sans qu'aucun protocole précis ne soit proposé. Cependant, une distinction entre les infections à SASM et SARM doit être établie. (86,87)

Pour les infections à SASM, de nombreux antibiotiques sont actifs sur les bactéries. Ainsi, le traitement de première intention est une bêtalactamine par voie orale, associée ou non à l'acide fusidique (FUCIDINE®) pendant 14 jours. Une alternative est possible pour les personnes présentant des allergies à la pénicilline avec l'association acide fusidique/rifampicine. Ces deux derniers antibiotiques ne doivent pas être administrés en monothérapie du fait de l'émergence de nouvelles résistances. (86,87)

L'acide fusidique (FUCIDINE®) est un antibiotique appartenant à la famille des fusidanines. La prise orale en 2 ou 3 prises journalières est mieux tolérée que la voie intraveineuse. Une surveillance hépatique est indispensable avec l'administration de cet antibiotique. (94)

La rifampicine (RIFADINE®) est un antituberculeux agissant sur les SA. La prise orale s'effectue en 2 prises journalières. Une surveillance hépatique et hématologique est nécessaire. De plus, la rifampicine est un inducteur enzymatique qui peut entraîner un changement de concentration des autres médicaments administrés (notamment, les modulateurs de CFTR). (95)

Pour les infections à SARM, l'association pristinamycine/rifampicine est administrée en première intention. D'autres alternatives sont possibles comme avec les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et aussi avec le linézolide. La voie IV est préférée pour les formes graves. (86,87)

La pristinamycine (PYOSTACINE®) est un antibiotique appartenant aux synergistines. La prise orale en 2 ou 3 prises journalières est mieux tolérée lorsqu'elle se fait au moment des repas afin de limiter les troubles digestifs tels que les diarrhées et les nausées induites par cette classe. (96) La vancomycine (VANCOMYCINE®) et la teicoplanine (TARGOCID®) sont des antibiotiques réservés au milieu hospitalier. Une surveillance hématologique, rénale et auditive du patient est nécessaire. (97,98) Le linézolide (ZYVOXID®) est un antibiotique appartenant à la famille des oxazolidinones. Une surveillance hématologique est indispensable. (99)

II.1.1.2.2.3. Antibioprophylaxie secondaire

Afin d'éviter la réapparition des symptômes respiratoires, un traitement d'entretien est nécessaire. (86,87)

Pour les infections à SASM, l'utilisation de l'oxacilline, de la cloxacilline (ORBENINE®) ou de la minocycline (MEYNOCINE®) en monothérapie pendant 1 à 3 mois est recommandée. Le linézolide (ZYVOXID®) aussi peut être utilisé. (86,87)

La cloxacilline (ORBENINE®) est une pénicilline appartenant à la famille des bêtalactamines. Les principaux effets indésirables sont des allergies, des diarrhées et des mycoses cutanéomuqueuses. (100) La minocycline (MYNOCINE®) est un antibiotique appartenant à la famille des tétracyclines. Leurs principaux effets indésirables sont des diarrhées et une photosensibilisation. De plus, une surveillance des fonctions rénale et auditive est nécessaire. (101)

II.1.1.2.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa (PA) est une bactérie présente dans les sécrétions oro-pharyngées à un taux inférieur à 5% chez les sujets sains. Ce germe n'est pas commensal comme SA. Ainsi, chez les personnes atteintes de mucoviscidose, 39% des moins de 18 ans et 70% des adultes présentent une colonisation chronique par PA. (86,87)

II.1.1.2.3.1. Primocolonisation

La primocolonisation est la présence de PA dans l'arbre bronchique sans signe direct ou indirect d'infection. Dans ce cas-là, l'association de bêtalactamine/aminoside par voie IV pendant une durée de 14 à 21 jours, suivis ou non de la colistine en aérosol pendant 3 à 6 mois est recommandée. (86,87)

La bêtalactamine principalement utilisée en perfusion continue est la ceftazidime (FORTUM®) qui est une céphalosporine ayant une bonne tolérance veineuse et des résultats cliniques satisfaisants. De plus, une surveillance hématologique et hépatique est nécessaire. (102) L'aminoside principalement utilisé en dose unique journalière est la tobramycine (NEBCINE®) qui appartient à la famille des aminosides. Une surveillance des fonctions respiratoire, rénale et auditive est nécessaire. (103)

II.1.1.2.3.2. Infection chronique

La colonisation chronique est la présence de PA dans l'arbre bronchique durant 6 mois confirmée par au moins 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle, sans signe direct ou indirect d'infection. L'objectif des traitements est de diminuer la charge bactérienne, d'espacer les exacerbations et ainsi, de diminuer la dégradation des fonctions respiratoires. (86,87)

Pour les exacerbations, l'association bêtalactamine/tobramycine par voie IV est recommandée pendant une durée de 14 jours. En cas de souches multirésistantes, on ajoute à cette

association de la ciprofloxacine (CIFLOX®) *per os* ou de la colistine (COLIMYCINE®) par voie IV. (86,87)

La ciprofloxacine (CIFLOX®) appartient à la famille des fluoroquinolones. Ses principaux effets indésirables sont des troubles digestifs, une photosensibilisation ainsi que des tendinopathies. (104) Sa prise orale se fait en 2 prises journalières et de préférence au cours des repas. La colistine (COLIMYCINE®) est un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines. Son administration IV se fait par 2 à 3 cures journalières. Une surveillance rénale est nécessaire. (105)

Pour le traitement d'entretien de l'infection chronique, l'utilisation des antibiotiques inhalés permet une alternative plus confortable par rapport aux cures d'antibiotiques IV. La tobramycine (TOBI PODHALER®) peut être inhalée 2 fois par jour sur une période de 28 jours avec un nébuliseur adapté, suivie d'une période d'arrêt du traitement de 28 jours. Cependant, les cures d'antibiotique par voie IV tous les trois mois restent également très importantes chez les personnes présentant des difficultés à réaliser les inhalations ou encore chez des personnes mieux stabilisées par voie IV. Quand les cures IV deviennent trop rapprochées, la ciprofloxacine (CIFLOX®) *per os* peut être administrée entre les cures IV. L'azithromycine qui est un macrolide peut également être recommandée en traitement de fond de l'infection chronique à PA. Il est nécessaire que les traitements ambulatoires soient priorisés pour le confort des patients. (86,87,106,107)

II.1.1.2.4. *Burkholderia cepacia*

L'identification de la souche est très importante car cette bactérie possède un pouvoir pathogène très différent. Elle possède une résistance naturelle aux carboxypénicillines, à la colistine et aux aminosides. Ainsi, les antibiotiques recommandés sont les bêtalactamines telles que le méropénème, la ceftazidime et l'association pipéracilline/tazobactam. Cependant, la bactérie développe de nombreuses résistances et rend l'utilisation de certains antibiotiques inefficaces. (86,87)

II.1.1.3. Antifongiques

Les infections fongiques sont nombreuses au cours de la vie d'un patient atteint de mucoviscidose. Il est nécessaire d'identifier si le champignon est pathogène en réalisant un ECBC afin de savoir si le patient nécessite un traitement. Ces infections fongiques entraînent souvent l'inflammation des bronches conduisant à une dégradation des tissus pulmonaires. Les antifongiques sont souvent utilisés pour traiter l'*Aspergillus fumigatus* et en cas de complication à l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Les antifongiques les plus couramment utilisés sont l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et l'amphotéricine B. L'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole sont des dérivés azolés, sont délivrés sous prescription hospitalière et sont des inhibiteurs du CYP3A4. Ainsi, une précaution particulière est nécessaire avec l'administration d'autres médicaments

(notamment, les modulateurs de CFTR). Leurs effets indésirables communs sont des céphalées, des douleurs abdominales, des nausées, et une élévation des transaminases. L'itraconazole (SPORANOX®) est utilisé en première intention dans le traitement de l'ABPA à une dose de 5 mg/kg/jour sans dépasser 400 mg/jour répartie en 2 prises. Il est le mieux toléré bien qu'une surveillance hépatique soit de rigueur. Le traitement de seconde intention est le voriconazole (VFEND®) qui possède une meilleure absorption mais un dosage sérique doit être réalisé pour établir la posologie. Les effets indésirables du voriconazole sont une photosensibilisation, des allergies et des troubles hématologiques. Une surveillance des fonctions hépatique, rénale et hématologique est nécessaire. Le posaconazole (NOXAFIL®) est le moins courant. Il nécessite aussi une surveillance des fonctions hépatique, hématologique et rénale. L'amphotéricine B est un macrolide polyène. Il est utilisé après l'échec thérapeutique des dérivés azolés. (44,108-111)

II.1.1.4. Anti-inflammatoires

L'inflammation excessive, précoce et chronique des voies respiratoires présente un rôle important dans la dégradation des tissus pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose. De plus, lors d'une infection bactérienne, l'inflammation est amplifiée. Des traitements sont alors mis en place pour limiter cette inflammation. (44)

II.1.1.4.1. Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. Cependant, des études ont montrées que cet antibiotique possède des effets anti-inflammatoires. En France, l'azithromycine pour son action anti-inflammatoire dans la mucoviscidose est utilisée hors AMM bien qu'elle soit intégrée dans les recommandations internationales. Son action anti-inflammatoire est provoquée par une baisse de production de l'IL-8 et du LTB4 qui inhibe donc le recrutement des polynucléaires neutrophiles (médiators de l'inflammation chronique) dans les voies aériennes. L'azithromycine au long court et à faible dose est indiquée chez les patients de plus de 6 ans atteints de la forme classique de mucoviscidose, quel que soit le statut bactériologique. Il est nécessaire d'évaluer au cas par cas l'utilisation de ce médicament. De plus, son utilisation est déconseillée si le patient présente une atteinte hépatique ou rénale sévère. Un ECG est conseillé à l'initiation du traitement. La posologie chez les enfants de plus de 6 ans et pesant moins de 40 kg est de 250 mg/jour en une seule prise par voie orale 3 fois/semaine. Pour les personnes pesant 40 kg et plus, la posologie est de 500 mg/jour en une seule prise par voie orale 3 fois/semaine. Selon les études, il est préconisé de suivre ce traitement de 6 à 12 mois. Une surveillance clinique concernant les effets indésirables du médicament (diarrhées, nausées, rash cutané, acouphène, surdité) ainsi qu'une surveillance mycologique (ECBC) sont nécessaires. (44,107)

II.1.1.4.2. Corticoïdes oraux

Deux indications sont répertoriées pour l'utilisation de corticoïdes *per os*. La première étant « l'aspergillose bronchopulmonaire allergique », la seconde étant « la non-amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotique de 14 jours prescrite pour une exacerbation ». (86,87)

De nombreuses molécules sont sur le marché : prednisone (CORTANCYL®), prednisolone (SOLUPRED®), méthylprednisolone (SOLUMEDROL®). (112–114)

La posologie est de 0,5 à 2 mg/kg/j chez l'enfant et de 0,35 à 1,2 mg/kg/j chez l'adulte en ne dépassant pas plus de 2 semaines de traitement. Les corticoïdes oraux ont de nombreux effets indésirables comme un déséquilibre de la glycémie, un ralentissement de la croissance, l'ostéoporose... De plus, leur utilisation favorise la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, au vu des nombreux effets délétères des corticoïdes oraux, leur mise en place se fait au cas par cas suivant l'état du patient et une surveillance du malade est nécessaire. On ne retient pas l'indication d'une corticothérapie *per os* au long court. (86,87,112-114)

II.1.1.4.3. Corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés (Tableau 3) ne sont pas recommandés de façon systématique dans la mucoviscidose. Cependant, la présence d'asthme associé est une indication à l'usage des corticoïdes inhalés. Ils permettent de réduire les lésions pulmonaires dues à l'inflammation et agissent sur la respiration sifflante symptomatique. De nombreux effets indésirables sont répertoriés comme le muguet buccal ou encore le retard de croissance. Afin de limiter le muguet buccal, il est recommandé de se rincer la bouche après chaque inhalation et de bien nettoyer le dispositif avec de l'eau. (44,86,87,115)

Tableau 3 : Liste des spécialités de corticoïdes à inhaler actuellement disponible sur le marché en France. (116)

	Nom des spécialités		
Molécules	Nébuliseur	Solution pour flacon doseur	Poudre pour inhalation
Béclométasone	BECLOSPIN®	BECLOJET® BECLOSPRAY® BECOTIDE® ECOBEC® QVAR AUTOHALER® QVARSPRAY®	BEMEDREX EASYHALER® MIFLASON®
Budésonide	PULMICORT®	ACORSPRAY®	MIFLONIL BREEZHALER®

			NOVOPULMON NOVOLIZER® PULMICORT TURBUHALER®
Ciclésotide		ALVESCO®	
Fluticasone		FLIXOTIDE®	FLIXOTIDE DISKUS®
Mométasone			ASMANEX TWISTHALER®

II.1.1.4.4. AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent avoir un intérêt dans le traitement de la détérioration pulmonaire. Plusieurs études montrent que leurs effets peuvent être bénéfiques, surtout chez les enfants, sur le ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire. L'ibuprofène (ADVILMED®, ADVIL®) est un AINS souvent utilisé et souvent prescrit par les médecins. Cependant, il présente de nombreux effets indésirables tels que des douleurs abdominales, des ulcères, une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, des hémorragies digestives... Il est nécessaire d'évaluer au cas par cas l'administration d'AINS chez les patients atteints de mucoviscidose. (117,118)

II.1.1.5. Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs dans la mucoviscidose ne sont pas prescrits de façon systématique faute de preuves scientifiques. Les bêta-2-mimétiques sont les molécules utilisées dans les trois situations suivantes :

- Périodes d'exacerbations avec les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action en nébulisation. Ils permettent une amélioration des paramètres fonctionnels. Cependant, en raison des risques de désaturation en oxygène chez les personnes présentant une atteinte respiratoire sévère, leur utilisation doit rester ponctuelle.
- Au long cours en période stable. Une amélioration clinique respiratoire (toux, dyspnée...) permet de recommander en fonction de la symptomatologie les bêta-2-mimétiques de courte et/ou longue durée d'action chez les personnes atteintes de mucoviscidose.
- La nébulisation de bêta-2-mimétiques de courte durée d'action avant la séance de kinésithérapie. En effet, les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action améliore le drainage bronchique. (87)

Le salbutamol et la terbutaline sont des bêta-2-mimétiques d'action rapide (Tableau 4). Ils agissent en quelques minutes et ont une action qui dure de 4 à 6 heures. Ainsi, vu leur rapidité d'action, ils sont indiqués lors d'une crise d'asthme. La posologie du salbutamol est de 1 à 2 bouffées de 100 µg en cas de crise et il est possible de renouveler la prise si besoin en

n'excédant pas 15 bouffées par jour. La posologie de la terbutaline en cas de crise est d'une bouffée de 500 µg à renouveler si nécessaire en n'excédant pas 8 bouffées par jour. (119,120)

Tableau 4 : Liste des spécialités de bêta-2-mimétiques de courte durée d'action actuellement disponible sur le marché en France. (121)

	Nom des spécialités		
Molécules	Nébuliseur	Solution pour flacon doseur	Poudre pour inhalation
Salbutamol	VENTOLINE®	VENTOLINE® AIROMIR®	VENTILASTIN NOVOLIZER®
Terbutaline	BRICANYL®		BRICANYL TURBUHALER®

Le formotérol et le salmétérol sont des bêta-2-mimétiques de longue action (Tableau 5 et Tableau 6). Ils agissent de façon retardée et ont une action qui dure jusqu'à 12 heures. Ils sont utilisés dans le traitement de fond de l'asthme persistant modéré ainsi que dans la prévention de l'asthme induit par l'effort. La posologie du formotérol 12 µg est d'1 bouffée matin et soir, et peut être augmentée jusqu'à 2 bouffées matin et soir pour les formes graves. La posologie du salmétérol est de 50 µg matin et soir. (122,123)

Tableau 5 : Liste des spécialités de bêta-2-mimétiques de longue durée d'action actuellement disponible sur le marché en France. (116)

	Nom des spécialités	
Molécules	Solution pour flacon doseur	Poudre pour inhalation
Formotérol	FORMOAIR®	FORADIL®
Salmétérol	SEREVENT®	SEREVENT DISKUS®

Tableau 6 : Liste des spécialités de corticoïdes associés aux bêta-2-mimétiques de longue durée d'action actuellement disponible sur le marché en France. (116)

	Nom des spécialités	
Molécules	Formotérol	Salmétérol
Béclométasone	FORMODUAL® FORMODUAL NEXTHALER® INNOVAIR® INNOVAIR NEXTHALER®	

	TRIMBOW®	
Budésonide	DUORESP SPIROMAX® GIBITER EASYHALER® SYMBICORT TURBUHALER® SYMBICORT RAPIHALER®	
Ciclésonide		
Fluticasone	FLUTIFORM®	SERETIDE® SERETIDE DISKUS®
Mométasone		

II.1.1.6. rhDNase

La rhDNase clive l'ADN dans un délai de 30 minutes. Elle permet de diminuer la viscosité du mucus et facilite ainsi la clairance lors de la toux. Certaines études cliniques prouvent que la rhDNase améliore la fonction respiratoire et entraîne une baisse du nombre d'exacerbations nécessitant des antibiotiques. Cependant, la réponse clinique de la rhDNase est variable et aucun facteur prédictif ne permet d'établir une réponse au traitement. L'efficacité au long terme repose sur l'amélioration du VEMS à 3 mois. Après l'arrêt du traitement, l'activité s'interrompt rapidement. La rhDNase (PULMOZYME®) est administrée en 1 à 2 nébulisations par jour chez les patients de plus de 5 ans possédant une CFV supérieur ou égale à 40% de la théorique. De plus, lors d'une utilisation à l'occasion d'une séance de kinésithérapie respiratoire, les nébulisations de rhDNase doivent être effectuées 30 minutes avant la séance. (87,124)

II.1.1.7. Aérosolthérapie

Cf Partie III.

II.1.2. Traitements non médicamenteux

II.1.2.1. Kinésithérapie

La kinésithérapie a une place majeure dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. En effet, la kinésithérapie permet d'agir sur les troubles respiratoires mais aussi sur les troubles musculosquelettiques des patients. La prise en charge de la kinésithérapie est globale et permet d'évaluer, de soigner, d'éduquer, de prévenir et d'anticiper. (44,86,87,125,126)

La kinésithérapie respiratoire est indiquée et prescrite dès que le diagnostic de la maladie est établi. Elle a pour objectif de désencombrer les voies respiratoires supérieures et inférieures en mobilisant le mucus pour le rendre moins visqueux, en favorisant le drainage bronchique et la ventilation et en augmentant la surface des échanges gazeux. Toutes ces techniques visent donc à favoriser le passage de l'air dans les poumons. De plus, les séances ont pour but de maintenir l'élasticité du thorax et de participer au renforcement musculaire du patient. Le patient apprend à faire travailler son diaphragme, à contrôler sa toux mais aussi à lutter contre les infections en expectorant correctement afin d'évacuer les sécrétions surinfectées. Les kinésithérapeutes peuvent avoir recours à des techniques manuelles ou instrumentales. Le choix est adapté suivant le stade de la maladie, l'efficacité et la tolérance. Le rythme des séances de kinésithérapie respiratoire varie de 2 fois par semaine à 2 fois par jour selon l'état clinique du patient. Il est nécessaire que le patient réalise plusieurs fois par jour sa propre rééducation grâce aux différentes techniques que lui a appris le kinésithérapeute. (44,86,87,125,126)

La kinésithérapie musculosquelettique permet de prévenir les troubles musculosquelettiques provoqués par l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose : cyphose dorsale, déformation thoracique, contractures musculaires, fonte musculaire. Elle a pour objectif l'apprentissage d'exercices de renforcements musculaires et d'exercices ciblant les troubles ostéoarticulaires. De plus, l'activité physique est nécessaire afin de conserver un bon capital musculaire et de limiter la perte osseuse. (44,86,87,125,126)

Pour une prise en charge optimale du patient, une collaboration étroite entre le kinésithérapeute du CRCM et les kinésithérapeutes libéraux est indispensable. De plus, il est obligatoire que les kinésithérapeutes libéraux choisis par le patient aient une formation sur la prise en charge des pathologies respiratoires et plus particulièrement sur la mucoviscidose. Les kinésithérapeutes jouent un rôle primordial dans la surveillance de l'évolution des fonctions respiratoire et musculosquelettique du patient, mais aussi dans l'éducation thérapeutique et dans l'autonomisation du patient et de son entourage. En effet, les différentes techniques apprises aux patients leur permettent de réaliser les séances à domicile. Cette autonomie permet de diminuer les contraintes des patients et d'améliorer la qualité de vie des malades et de leur proche. (44,86,87,125,126)

II.1.2.2. Oxygénothérapie

La mucoviscidose a pour conséquence la destruction des tissus pulmonaires qui entraîne une insuffisance respiratoire chronique. La fonction pulmonaire défaillante est à l'origine d'une hypoxie, c'est-à-dire d'une baisse d'oxygène dans le sang. Afin de palier à cette insuffisance en oxygène, l'oxygénothérapie peut être mise en place.

L'oxygénothérapie à court terme ou transitoire est indiquée lors de la survenue d'une désaturation à l'effort avec une SpO₂ (saturation pulsée en oxygène) inférieure à 85%, notamment au cours d'une exacerbation.

L'oxygénothérapie de longue durée chez les enfants et les adultes est indiquée si :

- $\text{PaO}_2 \geq 55$ mmHg ou $\text{SpO}_2 \leq 90$ % sous air ambiant ;
- ou désaturation artérielle nocturne ($\text{SpO}_2 \leq 90$ % pendant plus de 10% de la durée de l'enregistrement) ;
- ou hypoxémie de repos ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) avec HTAP. (44)

II.1.2.3. Transplantation pulmonaire

Lorsque les poumons sont trop atteints et que les traitements intensifs ne suffisent plus, une greffe pulmonaire peut être envisagée. Le recours à une transplantation pulmonaire peut survenir lorsque le patient présente au moins une des situations suivantes :

- une chute du VEMS $< 30\%$ et/ou une baisse rapide du VEMS malgré un traitement médical optimal ;
- des exacerbations à répétition et/ou une dépendance accrue aux antibiotiques IV ;
- des hémoptysies à répétition ;
- des pneumothorax fréquents ou compliqués ;
- une hospitalisation en soins intensifs pour cause d'exacerbation ;
- une dépendance à l'oxygène et/ou à une ventilation non invasive. (44)

Le patient est alors redirigé vers un centre de transplantation pulmonaire où a lieu une consultation avec la réalisation d'un bilan pré-greffe (bilan sanguin, scanner, échographie cardiaque...). Lors de cette consultation, le patient est informé sur les succès d'une greffe mais aussi sur les éventuels risques qu'engendre la transplantation pulmonaire (rejet, complications, infections), sur les traitements lourds à prendre après une greffe pulmonaire (immunosuppresseurs, antibiotiques, antiviraux, corticoïdes), sur la fréquence des prises de sang à effectuer afin d'adapter au mieux le traitement des patients... Si toutes les conditions cliniques sont réunies et sont favorables à une transplantation pulmonaire, le patient peut s'inscrire sur la liste d'attente. La durée d'attente peut varier en fonction de la morphologie et du groupe sanguin du patient mais aussi en fonction du degré d'urgence de l'atteinte. En France, la durée d'attente est de 3 mois en moyenne. Le patient peut bénéficier d'une transplantation monopulmonaire ou bipulmonaire. (127)

Après une greffe pulmonaire, la mise en place d'un traitement avec des médicaments anti-rejets est de rigueur. Ces médicaments doivent être pris à heure fixe, sans oublier de prise et il est préférable d'éviter l'automédication car ils comportent de nombreuses interactions médicamenteuses. La cortisone prescrite quotidiennement impose un régime sans sel et sans sucre. Le patient est mis sous antibiotique et sous antiviral afin d'éviter certaines infections par des bactéries ou des virus. De plus, une surveillance accrue d'une personne greffée nécessite des consultations, des prises de sang et des explorations très régulières au cours de la première année, puis plus espacées après la première année. Il est important que le patient signale au médecin le moindre signe de dégradation du souffle ou tout nouveau symptôme apparu entre deux consultations. (127)

L'objectif d'une transplantation pulmonaire est d'abord, une meilleure espérance de vie. De plus, le patient présente une meilleure qualité de vie, moins d'atteinte pulmonaire et plus d'énergie lui permettant de reprendre certaines activités professionnelles ou personnelles. Cependant, le patient n'est pas guéri et la maladie est toujours présente sur d'autres organes notamment sur le système digestif. Cela nécessite la poursuite des traitements afin de limiter les atteintes des autres organes touchés. (128)

En France, on observe une diminution des transplantations pulmonaires dues à la mucoviscidose. En effet, 82 greffes pulmonaires pour mucoviscidose ont été recensées en 2019 contre 35 en 2020. Ce phénomène s'explique par l'amélioration de la qualité de vie des patients depuis la commercialisation des modulateurs de CFTR. Les patients pouvant bénéficier d'un traitement par les modulateurs de CFTR ont une amélioration des symptômes et des atteintes pulmonaires expliquant cette baisse de transplantation pulmonaire. (129)

II.2. Traitements des atteintes digestives

II.2.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Afin de palier au problème de RGO acide chez les patients atteints de mucoviscidose, des mesures hygiéno-diététiques doivent être instaurées et des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent être prescrits. Les mesures hygiéno-diététiques consistent à ne pas se coucher directement après avoir mangé le soir, à éviter les aliments épicés et acides, les boissons abondantes ainsi que l'alcool et le tabac. Les IPP tels que le lansoprazole (LANZOR®), la pantoprazole (INIPOMP®), l'ésoméprazole (INEXIUM®), le rabéprazole (PARIET®) ou l'oméprazole (MOPRAL®) sont prescrits dans le but de réduire l'acidité gastrique à raison d'une prise par jour pendant 6 à 8 semaines. Après la cure d'IPP, il est nécessaire de réaliser un bilan afin de voir si le RGO persiste. En cas de RGO sévère ou résistant, des explorations complémentaires peuvent être effectuées et l'avis d'un spécialiste est recommandé. La chirurgie anti-reflux peut être envisagée. (44)

Les pansements gastriques (GAVISCON®, POLYSILANE®) ou encore les antiacides (MAALOX®) ne sont pas recommandés car ils empêchent l'absorption des autres médicaments pris au même moment. (44)

II.2.2. Constipation

La constipation est fréquente chez les personnes malades de la mucoviscidose. Son traitement implique des mesures hygiéno-diététiques adaptées telles qu'un apport riche en fibres mais aussi une bonne hydratation. Cependant, lorsque ce n'est pas suffisant, les laxatifs osmotiques peuvent être prescrits. Les laxatifs osmotiques sont à base de macrogol (FORLAX®, TRANSIPEG®), de lactitol (IMPORTAL®), de lactulose (DUPHALAC®) et autres.

L'effet laxatif met 24 à 48 heures à agir et il est dû à une réabsorption d'eau dans la lumière colique, entraînant une hydratation des selles et facilitant leur évacuation. Les posologies vont varier d'un patient à l'autre en fonction du degré de constipation. (44)

II.2.3. Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)

Le traitement du SOID incomplet est basé sur une bonne hydratation du patient, des antalgiques et sur des solutions de polyéthylène glycol (FORLAX®, MOVICOL®, TRANSIPEG®) ou des lavements (MICROLAX®, NORMACOL®).

Le SOID complet ressemble sur le plan clinique à une occlusion intestinale. Le patient doit être pris en charge chirurgicalement. (44)

De plus, afin d'éviter les récurrences, il est nécessaire d'empêcher la reconstitution du bouchon obstructif et de prescrire de la N-acétylcystéine (MUCOMYST®, EXOMUC®) à raison de 600 à 1200 mg/ jour. La N-acétylcystéine permet de rompre les ponts disulfures des glycoprotéines entraînant un mucus plus fluide. (8,44,130)

II.2.4. Colite à *Clostridium difficile*

Les signes cliniques sont des douleurs abdominales et des diarrhées sanglantes. Le diagnostic doit être évoqué du fait de l'administration fréquente et répétée d'antibiotiques chez les patients atteints de mucoviscidose. Il est confirmé par l'étude des selles et la présence de *Clostridium difficile*. Le traitement repose sur une antibiothérapie orale avec en première intention, de la vancomycine (VANCOMYCINE®), en deuxième intention, de la fidaxomicine (DIFICLIR®) et en troisième intention, du métronidazole (FLAGYL®). La vancomycine est un antibiotique glycopeptide qui doit être administré à raison de 500 mg à 2 g par jour répartis en 4 prises journalière pendant 10 jours. La prise par voie orale n'entraîne pas d'ototoxicité, ni de néphrotoxicité comme la voie IV. La fidaxomicine (DIFICLIR®) est un antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. La posologie est de 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours. Cette molécule a l'avantage d'éviter les rechutes à *Clostridium difficile* mais son coût élevé limite son utilisation. Le métronidazole (FLAGYL®) est un antibiotique appartenant à la famille des nitro-5-imidazolés. La posologie est de 500 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Cette molécule est le plus souvent prescrite en cas de résistance à la vancomycine et à la fidaxomicine. Le métronidazole peut être responsable de nombreux effets secondaires comme des nausées, des vomissements, un goût métallique dans la bouche... (131,132)

II.2.5. Prolapsus rectal

Le traitement concernant le prolapsus rectal est une réduction manuelle et la réadaptation des extraits pancréatiques. (44)

II.2.6. Iléus méconial

L'iléus méconial peut être non compliqué et être traité par un lavement hypertonique à base de gastrografine (GASTROGRAFINE®). Elle est utilisée par voie rectale et agit en diluant le contenu intestinal grâce à sa forte pression osmotique ce qui a pour but d'enlever le bouchon. De plus, afin d'éviter les récurrences, il est nécessaire d'empêcher la reconstitution du bouchon est de prescrire de la N-acétylcystéine (MUCOMYST®, EXOMUC®). Néanmoins, l'iléus méconial compliqué ne peut être traité par les médicaments et nécessite une intervention chirurgicale. (130,133)

II.2.7. Mucocèle appendiculaire

Le traitement de la mucocèle appendiculaire est souvent d'ordre chirurgical lorsque celui-ci est trop douloureux. (44)

II.3. Traitements des atteintes pancréatiques

II.3.1. Extraits pancréatiques

Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'épaississement du mucus vient obstruer les conduits du pancréas. Ce mucus épais empêche la libération des enzymes produites par la partie exocrine du pancréas dans le tube digestif. Les enzymes pancréatiques ont pour but de faciliter la digestion du bol alimentaire. Ainsi, afin de pallier à ce manque d'enzymes pancréatiques, une supplémentation en enzymes pancréatiques chez les patients malades est nécessaire. Deux spécialités (CREON®, EUROBIOL®) sont utilisées pour pallier à ce déficit. (8)

Le CREON® et l'EUROBIOL® sont des spécialités à base de pancréatine comprenant les enzymes pancréatiques suivantes : lipase, amylase et protéase. Ils existent tous les deux sous plusieurs dosages. Pour le CREON®, il existe du 5000 U, 10000 U, 25000 U et 35000 U. Pour l'EUROBIOL®, il existe du 2500 U, du 12500 U, du 25000 U et du 40000 U. Le CREON® 5000 U et l'EUROBIOL® 2500 et 12500 U sont sous forme de granulés gastro-résistants alors que les CREON® 10000, 25000 et 35000 U et l'EUROBIOL® 12500, 25000 et 4000 U sont sous forme de gélules gastro-résistantes. Ces formes empêchent la dégradation des enzymes dans l'estomac et favorisent la libération des enzymes dans le duodénum. Ainsi, les enzymes dans le duodénum peuvent exercer un rôle optimal de digestion du bol alimentaire. La posologie (Tableau 7) est établie en fonction des besoins individuels et de la sévérité de la maladie. La posologie initiale doit être la plus faible recommandée et une augmentation progressive est de rigueur en surveillant la réponse du patient, ses symptômes et son état nutritionnel. (134,135)

Tableau 7 : Posologie des enzymes pancréatiques en fonction de l'âge des patients atteints de mucoviscidose. (134,135)

	Posologie initiale	Posologie maximale
Nourrissons	5000 UI/repas	2500 UI/kg/repas ou 10000 UI/kg/jour
Enfants < 4 ans	1000 UI/kg/repas	2500 UI/kg/repas ou 10000 UI/kg/jour
Enfants ≥ 4 ans, adolescents, adultes	500 UI/kg/repas	2500 UI/kg/repas ou 10000 UI/kg/jour

Le CREON® et l'EUROBIOL® doivent être pris en plusieurs prises par jour pendant le repas ou directement après. Les gélules doivent être prises entières, sans être machées ou croquées avec assez de liquide au cours de chaque repas. L'ouverture des gélules est possible pour les enfants ou pour les personnes ayant des troubles de la déglutition. Pour les enfants, les granulés ou le contenu des gélules sont à mélanger avec de la nourriture semi-liquide acide (pH < 5,5) qui ne nécessite pas la mastication ou avec un liquide acide. Par exemple, la compote de pomme, un jus de fruit ou encore un yaourt sont adaptés. Tous ces paramètres permettent de maintenir l'intégrité de l'enrobage des granulés afin d'éviter la libération précoce dans la cavité buccale. Une libération précoce des enzymes entraîne une réduction de leur efficacité ainsi qu'une irritation des muqueuses. Il est nécessaire de vérifier qu'il ne reste plus de granulés dans la bouche après la prise. Les principaux effets indésirables des enzymes pancréatiques sont des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une constipation ou une diarrhée, une distension abdominale... (134,135)

II.3.2. Supplémentation en vitamine A, D, E et K

Un déficit en vitamines liposolubles est observé chez les personnes présentant une insuffisance pancréatique exocrine. Ainsi, une supplémentation en vitamine A, D, E et K (Tableau 8) est nécessaire chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Pour une meilleure absorption de ces vitamines, la prise doit être effectuée avec les extraits pancréatiques et des aliments riches en graisses. (8)

Tableau 8 : Liste des spécialités contenant les vitamines A, D, E et K et posologie chez les personnes atteintes de mucoviscidose. (136–139)

	Posologie usuelle	Spécialités (liste non exhaustive)
Vitamine A	5000 à 10000 UI/j	A 313®
Vitamine D	400 à 800 UI/j	ADRIGYL® DEDROGYL® ZYMAD®

Vitamine E	500 UI/j	TOCO®
Vitamine K	5 à 10 mg pendant 7 jours (carences ou mises sous antibiotiques)	VITAMINE K1 ROCHE®

DEKAS ESSENTIAL® et DEKAS PLUS® sont des DADFMS regroupant toutes les vitamines A, D, E et K. DEKAS ESSENTIAL® (capsules) contient uniquement les quatre vitamines liposolubles. DEKAS PLUS® (liquide, capsules, comprimés à croquer) contient les quatre vitamines liposolubles associées à des vitamines hydrosolubles, du zinc et du sélénium. Les deux possèdent une indication « dans la prévention et le traitement d'une carence de l'ensemble des vitamines liposolubles chez les patients atteints de mucoviscidose avec une fonction pancréatique exocrine anormale et/ ou un déficit en vitamines et oligoéléments ». Les différentes formes proposées ainsi que la posologie (Tableau 9) doivent être adaptées à l'âge du patient. Les formes capsules et comprimés à croquer doivent être pris au cours du repas. La forme liquide doit être administré avant la tétée ou le biberon, diluée dans 2ml d'eau ou de lait chez les enfants de moins de 6 mois. (140–144)

Tableau 9 : Les différentes formes, compositions et posologies de DEKAS ESSENTIAL® et DEKAS PLUS® en fonction de l'âge des patients atteints de mucoviscidose. (140-144)

Formes	Composition	Posologie
DEKAS ESSENTIAL® capsules	Vitamines A, D3, E et K1.	Enfants de 4 à 10 ans : 1/jour A partir de 10 ans : 1 à 2/jour
DEKAS PLUS® liquide	Vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, C, D3, E, K1, zinc, selenium,	Nouveau-nés : 1 ml/jour
DEKAS PLUS® capsules	Vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3, E, K1, zinc, selenium, coenzyme Q10	A partir de 10 ans : 1 à 2/jour
DEKAS PLUS® comprimés à croquer	Vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D3, E, K1, zinc, selenium, coenzyme Q10	Enfants de 4 à 10 ans : 1/jour A partir de 10 ans : 1 à 2/jour

II.3.3. Diabète

Le diabète est souvent asymptomatique chez le patient atteint de mucoviscidose. Cependant, chez les patients présentant une atteinte pancréatique, le diabète doit être dépisté tous les ans à partir de l'âge de 10 ans. Dans un premier temps, la prise en charge diététique est nécessaire en favorisant la prise d'aliment à index glycémique faible sans restriction calorique. La prise des antidiabétiques oraux chez les patients atteint de mucoviscidose n'est pas recommandée par manque d'étude. Ensuite, lorsque les mesures diététiques ne suffisent plus

à maintenir une glycémie suffisamment stable, les patients doivent traiter leur diabète avec l'insulinothérapie. Plusieurs schémas sont possibles et doivent être adaptés au cas par cas : bolus, basal-bolus ou pompe à insuline. Le schéma de type bolus repose sur l'injection d'insuline rapide au moment des repas afin d'éviter les hyperglycémies postprandiales. Le schéma de type basal-bolus repose sur l'injection d'insuline rapide au moment des repas afin d'éviter les hyperglycémies postprandiales, associé à une injection d'insuline lente afin d'éviter une augmentation de la glycémie au cours des périodes de jeûne. La pompe à insuline quant à elle, permet l'injection d'insuline rapide tout au long de la journée. Elle est programmée pour délivrer une faible quantité d'insuline de manière continue afin de reproduire le schéma basal, et elle délivre une forte quantité d'insuline au cours des repas pour reproduire le schéma bolus. De manière générale, les doses d'insuline sont à adapter tout au long de la vie d'un patient diabétique. L'utilisation de corticoïdes au long court peut venir déséquilibrer un diabète. (44)

En France, de nombreuses spécialités d'insuline lente, rapide, ultrarapide (Tableau 10) sont sur le marché. (145,146)

Une greffe des ilots pancréatiques est possible seulement chez les patients bénéficiant d'une greffe pulmonaire et présentant un diabète sévère.

Tableau 10 : Liste des spécialités d'insulines présentent sur le marché en France en 2022. (145,146)

Insulines humaine rapides	ACTRAPID® UMULINE RAPIDE® INSUMAN INFUSAT®
Analogues rapides	NOVORAPID® (asparte) HUMALOG® (lispro) APIDRA® (glulisine)
Analogues ultrarapides	FIASP® (asparte) LYUMJEV® (lispro)
Insulines non mélangées d'action intermédiaire	INSULATARD® (isophane) UMULINE NPH® (isophane)
Insulines mélangées d'action intermédiaire	UMULINE PROFIL® (rapide + isophane) MIXTARD® (rapide + isophane)
Analogues mélangés d'action intermédiaire	NOVOMIX® HUMALOG MIX®
Analogues (1 ^{ère} génération) à longue durée d'action	LANTUS® (glargine) LEVEMIR® (detemir) ABASAGLAR® (glargine)
Analogues (2 ^{ème} génération) à très longue durée d'action	TOUJEO® (glargine) TRESIBA® (dégludec)

II.4. Traitements des atteintes hépatobiliaires

Les atteintes hépatobiliaires dans la mucoviscidose sont traitées avec de l'acide ursodésoxycholique. C'est un acide biliaire naturel qui est présent en petite quantité chez les humains, très hydrophile et dépourvu de propriétés détergentes. Il favorise la sécrétion biliaire et inhibe la réabsorption des acides biliaires endogènes. Il est indiqué chez les patients présentant des troubles hépatobiliaires : lithiases biliaires, cirrhoses biliaires primitives... Chez les patients atteints de mucoviscidose, le traitement par l'acide ursodésoxycholique doit être initié dès que le patient présente une atteinte hépatobiliaire. De nombreuses spécialités existent sur le marché en France : CHOLURSO® 250 mg et 500 mg, DELURSAN® 250 mg et 500 mg, DOZURSO® 250 mg et 500 mg, TILLHEPO® à 250 mg et 500 mg, URSOLVAN® à 200 mg. La posologie recommandée est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg/jour sans dépasser 20 mg/kg/jour. Le traitement peut être pris en une seule prise le soir ou en deux prises quotidiennes. Les principaux effets indésirables sont des diarrhées qui peuvent nécessiter la baisse de dosage du traitement, des selles pâteuses... (8,147)

II.5. Traitements des atteintes osseuses

Le traitement de la déminéralisation osseuse doit être initié précocement chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Une densitométrie est effectuée afin d'instaurer un traitement adéquat en fonction de la perte de densité osseuse. Le plus souvent, la prise en charge repose sur une supplémentation en vitamine D et en calcium. Pour les formes les plus avancées, un traitement à base de bisphosphonates est mis en place. (34,35)

II.5.1. Supplémentation en vitamine D et calcium

La supplémentation en vitamine D et calcium doit être adaptée en fonction de l'âge du patient mais aussi suivant l'alimentation du patient (Tableau 11). (148,149)

Tableau 11 : Listes des spécialités et des posologies du calcium et de la vitamine D3 en fonction de l'âge des patients. (148,149)

	Dose journalière	Spécialités (liste non exhaustive)
Calcium	0-6 mois = 200 mg 7-11 mois = 280 mg 1-3 ans = 450 mg 4-10 ans = 800 mg	CACIT® CALCIDOSE® CALCIPRAT® CALPEROS®

	11-17 ans = 1150 mg ≥ 18 ans = 1300 à 1500 mg	CALTRATE® FIXICAL® OROCAL®
Vitamine D3	< 1 an = 400 UI/j (max 1000 UI/j) 1-10 ans = 800 UI/j (max 2000 UI/j) > 10 ans = 800 UI/j (max 4000 UI/j) Adultes = 50000 UI/mois ou 100000 UI tous les 3 mois	ADRIGYL® DEDROGYL® ZYMAD®

II.5.2. Bisphosphonates

Les bisphosphonates empêchent le remodelage osseux. En effet, les bisphosphonates inhibent l'activité des ostéoclastes et empêchent donc la dégradation des os. De plus, ils se fixent sur la surface des os et permettent de renforcer leur structure. Dans la mucoviscidose, les 4 bisphosphonates utilisés sont l'acide zolédronique, l'acide pamidronique, l'alendronate et le risédronate. L'acide zolédronique (ACLASTA®) et l'acide pamidronique (ARELIA®) sont des molécules à prendre par voie intraveineuse. Les principaux effets indésirables sont des éruptions cutanées, des douleurs, de la fièvre, un syndrome pseudo-grippal... L'alendronate (FOSAMAX®) et le risédronate (ACTONEL®) sont des médicaments à prendre par voie orale. Leur posologie est d'une prise d'un comprimé par semaine. Les bisphosphonates par voie orale doivent être pris à jeun au moins 30 minutes avant le déjeuner, debout ou assis sans se recoucher par la suite, avec un grand verre d'eau pour éviter les lésions œsophagiennes. Les effets indésirables principaux sont des troubles digestifs et des réactions cutanées ; cependant, de rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire peuvent survenir chez des personnes ayant subi des interventions dentaires récentes ou chez des personnes présentant un mauvais état buccodentaire. Ainsi, avant de débuter le traitement, il est nécessaire de consulter un dentiste afin de réaliser un bilan buccodentaire. (34,150)

II.6. Traitements et conseils associés

II.6.1. Nutrition

Les personnes atteintes de mucoviscidose sont fréquemment dénutries. En effet, une mauvaise absorption des graisses et des protéines est responsable de cette dénutrition. De plus, un bon état nutritionnel est fortement lié à une meilleure fonction respiratoire, permettant d'améliorer les paramètres cliniques et la survie des patients. Afin de préserver au mieux la santé des patients tout au long de leur vie, un bon état nutritionnel à tous les âges est de

rigueur. Pour chaque consultation ou hospitalisation, la mesure du poids, de la taille, du rapport « poids/taille » et « taille/âge » chez les enfants et le calcul de l'IMC chez les adultes sont nécessaires. Un suivi annuel chez un diététicien est obligatoire et doit être plus fréquent lors de la dégradation de l'état nutritionnel.

Chez les nourrissons atteints de mucoviscidose, l'état nutritionnel dans les premières années de vie est un facteur pronostique de meilleure fonction respiratoire ultérieure. Il est donc nécessaire de se rapprocher au maximum de la croissance normale de l'enfant. Afin de surveiller la croissance des enfants, la mesure du poids et de la taille en fonction du sexe et de l'âge des patients est réalisée. La recherche d'une insuffisance pancréatique exocrine est systématique car elle est présente chez 85 à 90% des cas. L'IPE se définit par un taux d'élastase < 100 µg/g de selles. Ce dosage doit être renouvelé tous les ans chez un enfant qui ne présente pas d'IPE ou dès qu'un enfant qui n'a pas d'IPE possède un signe évocateur d'IPE (retard de croissance, stéatorrhée). La prise en charge repose sur :

- la poursuite de l'allaitement maternel ou de l'alimentation par les laits infantiles ;
- la supplémentation en extraits pancréatiques (Tableau 7) ;
- la supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E et K) (Tableau 8 et 9) ;
- un apport protéique augmenté de 20% par rapport aux apports nutritionnels normaux ;
- un apport calorique avec des glucides et des lipides ;
- une supplémentation en calcium (Tableau 11) ;
- un apport en sodium de maximum 4 mmol/kg/j à adapter au rapport Na⁺/créatinine urinaire ;
- un apport en fer, zinc, et sélénium.

Une surveillance par un diététicien doit être mise en place tous les 3 mois, et un bilan nutritionnel biologique doit être réalisé au cours du 2^{ème} mois de vie, à 1 an et à 2 ans.

A partir de 2 ans, l'alimentation doit toujours être équilibrée et hypercalorique par rapport aux besoins d'un individu du même âge (110 à 200% des apports énergétiques recommandés) pour garantir une bonne croissance chez les enfants ainsi que le maintien d'un bon état nutritionnel à l'âge adulte. Le suivi régulier par un diététicien est obligatoire. La prise en charge repose sur la supplémentation en : extraits pancréatiques, vitamines liposolubles, protéines, glucides, lipides, calcium, sodium, zinc, fer, magnésium et sélénium. (44,125,148)

A partir de 18 ans, les apports caloriques conseillés sont toujours de 110 à 200 % des apports énergétiques recommandés et l'IMC espéré est de :

- IMC ≥ 22 kg/m² pour les femmes
- IMC ≥ 23 kg/m² pour les hommes

Cependant, en cas de dégradation des paramètres nutritionnels, la cause doit être recherchée : trouble de l'oralité, trouble du comportement alimentaire, altération de la fonction respiratoire, diabète ou pathologie inflammatoire... De plus, une surveillance en milieu hospitalier est recommandée afin de s'assurer de l'absence de pathologies autres et d'évaluer

la consommation alimentaire du patient. Si aucune autre pathologie explique l'altération de l'état nutritionnel, la mise en place de compléments nutritionnels oraux (CNO) est nécessaire. Les CNO (FRESUBIN®, DELICAL®...) permettent d'apporter des calories au patient dénutri et sont riches en protéines. Ils ne doivent pas substituer un repas, et ils doivent être pris à la fin du repas ou entre les repas. Ils sont présents sous différentes forme (boissons lactées, crèmes lactées, jus de fruits, biscuits...). La posologie est de 1 à 3 par jour et doit être adapté pour chaque patient. Si après la mise en place des CNO, l'état nutritionnel du patient ne s'est pas amélioré (chez l'enfant le rapport « poids/taille » < 85% et chez l'adulte IMC < 18,5), le recours à une alimentation entérale par sonde nasogastrique ou par gastrostomie doit être envisagée. Les apports énergétiques de la nutrition entérale doivent être de 30 à 70% des calories nécessaires. L'association des apports par l'alimentation et par la nutrition entérale doit atteindre 120 à 150 % des ANJ recommandés. En cas d'échec de cette stratégie, la nutrition parentérale est proposée bien qu'elle doive être occasionnelle et de courte durée.

De plus, il est important de maintenir une bonne hydratation chez les patients atteints de mucoviscidose. Une déshydratation aiguë peut survenir en cas de fortes chaleurs, d'activité sportive intense ou d'épisodes fébriles. La prévention de ces déshydratations repose sur la prise de solutés de réhydratation orale (SRO) et de sel quand cela est nécessaire. (44, 125,148)

II.6.2. Vaccinations

La vaccination joue un rôle primordial dans la prévention de nombreuses pathologies. Les vaccinations obligatoires et recommandées pour les personnes atteintes de mucoviscidose sont les mêmes que pour la population générale (Figure 14). Cependant, les personnes malades ont plus de risque de développer des infections pulmonaires et hépatiques graves que la population générale. Ainsi, pour les personnes malades de mucoviscidose, il convient de vérifier la bonne application du calendrier vaccinal identique à celui des personnes saines, et il est nécessaire de réaliser la vaccination contre la grippe, le pneumocoque, la varicelle et les hépatites A et B. Deux catégories de vaccins existent : les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés. Les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés chez les personnes ayant bénéficiés d'une transplantation d'organes. (151-153)

		Vaccinations obligatoires pour les nourrissons													
Âge approprié	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +	
BCG															
DTP														Tous les 10 ans	
Coqueluche															
Hib															
Hépatite B															
Pneumocoque															
ROR															
Méningocoque C															
Méningocoque B															
HPV															
Grippe														Tous les ans	
Zona															

Figure 14 : Calendrier des vaccinations en 2023 pour la population générale. (152)

Le vaccin de la tuberculose doit être réalisé en une seule injection chez les enfants à risque âgés de 1 mois jusqu'à 15 ans. La tuberculose est une maladie infectieuse et contagieuse provoquée par une mycobactérie ou bacille de Koch. Elle a un retentissement pulmonaire et peut entraîner une infection pulmonaire. Il est important que les patients malades soient vaccinés contre la tuberculose. (151-153)

Le vaccin comprenant la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite doit être administré à 2 mois, 4 mois, 11 mois, 6 ans, 11 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les 10 ans. La population malade ne présente pas plus de risque que la population générale à présenter ces maladies. (151-153)

Le vaccin de la coqueluche doit être réalisée à 2 mois, 4 mois, 11 mois, 6 ans, 11 ans et à 25 ans. (151-153)

Le vaccin contre *Haemophilus influenzae* doit être réalisé à 2 mois, 4 mois et 11 mois. Cette bactérie est souvent retrouvée chez les personnes atteintes de mucoviscidose mais aucune étude ne démontre à ce jour que le vaccin a un impact bénéfique dans cette pathologie. (151-153)

Le vaccin de l'hépatite B doit être administré à 2 mois, 4 mois et 11 mois. Le vaccin contre l'hépatite A est fortement recommandé chez les personnes atteintes de mucoviscidose et se fait en 1 dose suivi d'1 autre dose de rappel. La vaccination contre l'hépatite A est prise en

charge par l'assurance maladie pour les personnes atteintes de mucoviscidose. En effet, certains patients atteints de mucoviscidose présentent des lésions hépatiques pouvant être plus ou moins importantes. Ces deux virus peuvent aggraver les atteintes hépatiques des patients. Ainsi, ces vaccinations permettent de limiter l'aggravation engendrée par le virus de l'hépatite A et B. (151-153)

Le pneumocoque est une bactérie qui est souvent retrouvée de manière non pathogène chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Cependant, des infections invasives à pneumocoque peuvent survenir et provoquer de graves complications respiratoires chez ces mêmes personnes. La vaccination doit être réalisée à 2 mois, 4 mois et 11 mois avec un vaccin contenant 13 sérotypes de pneumocoque. Pour les patients à risque d'infection à pneumocoque, un rappel doit être réalisé à l'âge de 2 ans avec un vaccin contenant 23 sérotypes de pneumocoque. Puis, un rappel est à réaliser tous les 5 ans chez tous les patients à risque avec un vaccin contenant 23 sérotypes de pneumocoque. (151-153)

Le vaccin comprenant la rougeole, les oreillons et la rubéole doit être administré à 12 mois, et entre 16 et 18 mois. Il est important de réaliser cette vaccination car la rougeole peut provoquer des infections respiratoires de type pneumonie. (151-153)

Le vaccin contre le méningocoque du groupe C est réalisé à l'âge de 5 mois et de 12 mois. Un rattrapage avec l'administration d'une dose unique est possible de 12 mois à 24 mois. (151-153)

Le vaccin contre le méningocoque du groupe B est recommandé à 3 mois, 5 mois et 12 mois. Un rattrapage est possible avant l'âge de 2 ans avec l'administration de deux doses à 2 mois d'intervalle suivie d'une dose de rappel. (151-153)

Le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) est recommandé entre 11 et 14 ans chez les filles et les garçons avec 2 doses administrées à 6 mois d'intervalle. Un rattrapage vaccinal est possible entre 15 et 19 ans avec 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois. (151-153)

Le vaccin contre la grippe est fortement recommandé chaque année pour les patients à risque dès l'âge de 6 mois ainsi que pour leur entourage. La grippe est un virus qui a tendance à dégrader la fonction respiratoire des personnes la contractant. Ainsi, il est nécessaire que les personnes atteintes de mucoviscidose se fassent vacciner tous les ans contre la grippe afin de préserver au mieux leur fonction respiratoire. (151-153)

Le vaccin contre la varicelle est fortement recommandé car la varicelle est susceptible de provoquer une pneumopathie. En l'absence de varicelle au cours de la première année de vie du nourrisson, l'injection de 2 doses du vaccin à 4 semaines d'intervalle à partir de l'âge de 1 an est possible. (151-153)

Le vaccin contre la covid-19 est très recommandé chez les personnes atteintes de mucoviscidose ainsi que chez les personnes greffées à partir de l'âge de 5 ans car ils présentent un risque accru d'une forme grave de covid-19. Ces patients sont inscrits sur la liste prioritaire pour la vaccination contre la covid-19. Il est fortement recommandé que l'entourage de la personne se fasse également vacciner. Le schéma de vaccination initial est de 2 doses puis il est recommandé de faire une dose de rappel tous les 6 mois. (151-153)

II.6.3. Grossesse

Une augmentation du nombre de grossesses est observée chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle s'explique par l'augmentation de l'espérance de vie et donc par l'augmentation du nombre de patients adultes. Dès l'adolescence, il est impératif d'informer les patients sur la sexualité, la fertilité et la contraception. (44)

Pour une patiente désirant concevoir, il est important de vérifier plusieurs paramètres avant toute grossesse : l'état de santé actuel de la patiente, l'évolution prévisible de la maladie, les différentes options thérapeutiques et le risque génétique. (44)

Il est aussi nécessaire d'informer la patiente sur plusieurs points : l'effet de la grossesse sur la mucoviscidose, l'effet de la mucoviscidose sur la grossesse et la charge de travail qu'impose un nourrisson au quotidien. (44)

La grossesse doit être envisagée sur une période clinique respiratoire et nutritionnelle stable sur plusieurs mois. La prise en charge est alors multidisciplinaire. (44)

Le conseil génétique est nécessaire afin de connaître le statut génotypique de CFTR du couple. Si une absence de mutation est identifiée chez le conjoint, alors le diagnostic prénatal de mucoviscidose n'est pas nécessaire. Si le conjoint présente une mutation, alors une procréation médicalement assistée avec un diagnostic préimplantatoire est proposée au couple. Le couple est alors redirigé vers une équipe expérimentée et spécialisée. (44)

La prise en charge thérapeutique doit être réadaptée. En effet, avant la grossesse, il est nécessaire que la personne présente un état respiratoire et nutritionnel optimal. Ainsi, le drainage bronchique par le kinésithérapeute et un suivi par un nutritionniste/diététicien doit être de rigueur. (44)

Au cours de la grossesse, les visites de surveillance doivent être à intervalle d'un mois jusqu'au terme. Sur le plan respiratoire, les séances chez le kinésithérapeute sont indispensables tout au long de la grossesse. La dégradation de l'état respiratoire est la principale indication de délivrance avant le terme. Sur l'aspect nutritionnel, les apports caloriques doivent être augmentés. Une supplémentation en vitamine D est nécessaire si la patiente présente une carence et la supplémentation en vitamine A ne doit pas dépasser 10000 U/jour. La prise d'acide ursodésoxycholique au cours du 1^{er} trimestre est à proscrire car il présente un effet tératogène. Si une perte de poids est observée, une recherche de diabète est nécessaire. Si

aucun diabète n'est décelé, des suppléments nutritionnels, une alimentation entérale ou parentérale sont proposés. (44)

Chez une personne atteinte de mucoviscidose présentant un diabète, il est nécessaire d'obtenir un équilibre glycémique optimal pendant 3 mois avec une hémoglobine glyquée inférieur à 7% pour envisager une grossesse. Un traitement sous insuline est nécessaire pour parvenir à cet objectif. (44)

Chez une personne atteinte de mucoviscidose non diabétique, la recherche d'un diabète doit être réalisée tous les mois à l'aide d'une mesure de glycémie postprandiale en plus du test d'hyperglycémie provoquée réalisé entre la 24 et la 28^{ème} semaine. Si un diabète est découvert au cours des examens, la prise en charge est identique à celle d'un diabète gestationnel. (44)

Au cours de l'accouchement par voie basse, l'administration de médicaments dépresseurs respiratoires doit être évitée. Si une césarienne est prévue, la mise en place d'une antibiothérapie per-opératoire est proposée. (44)

L'allaitement maternel est possible avec une supplémentation nutritionnelle et une hydratation accrue. (44)

III. Éducation thérapeutique du patient

Voici la définition de l'éducation thérapeutique du patient selon l'OMS :

« L'éducation thérapeutique vise à 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. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ». (154)

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) et de son entourage a un rôle primordial et indispensable dans la réussite de la prise en charge de la mucoviscidose. L'ETP a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients atteints en les aidant à acquérir des compétences et/ou en les préservant. C'est un processus éducatif continu, qui permet au patient de mieux se connaître, de mieux appréhender les symptômes de la maladie, de mieux réagir face à des situations particulières et de se fixer des objectifs. L'ETP place le patient comme acteur de sa santé, pour une meilleure gestion de sa maladie et de son traitement. L'ETP doit s'adapter aux besoins, à la motivation et à la réceptivité du patient. La mise en place de l'ETP a permis de constater une diminution du nombre de consultations non programmées, d'hospitalisations et de séjours aux urgences. (3,155)

L'ETP a pour objectif d'acquérir et de maintenir :

- Des savoir-faire : auto-gestion et autosoins (Annexe 6)
- Des savoir-être : amélioration de la qualité de vie et expression des émotions (Annexe 7) (156)

III.1. Prise en charge hospitalière

La prise en charge hospitalière peut être proposée dès le diagnostic de la mucoviscidose avec une éducation thérapeutique initiale, mais aussi tout au long de la prise en charge de la maladie avec une éducation thérapeutique de renforcement (suivi régulier) ou de reprise (suivi approfondi) (Figure 15). La durée et les moyens employés pour réaliser les séances d'ETP doivent être adaptés aux besoins éducatifs du patient. L'ETP doit suivre l'évolution de la maladie ainsi qu'être adaptée à l'expérience et aux demandes du patient. (156)

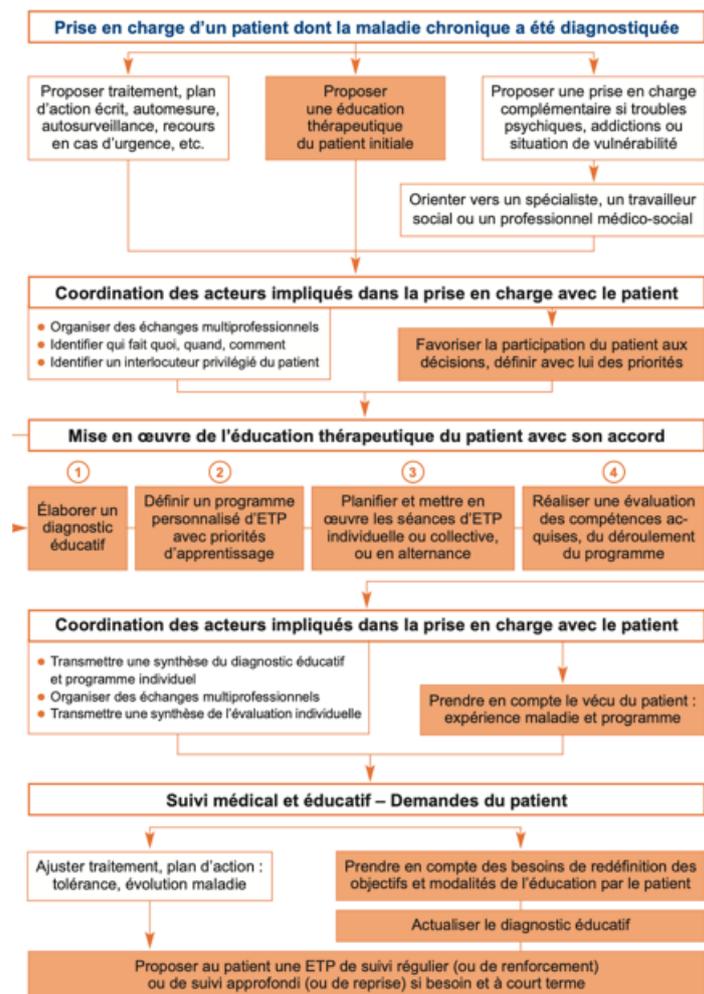


Figure 15 : Prise en charge d'un patient atteint d'une maladie chronique. (156)

Les objectifs de l'ETP face à la mucoviscidose sont :

- L'autonomie face aux compétences d'autosoins et d'adaptation
- L'autonomie face aux traitements
- L'amélioration de l'état clinique
- L'amélioration de l'état psychologique
- L'amélioration de la qualité de vie (155)

L'éducation thérapeutique des patients atteints de mucoviscidose est réalisée par un ensemble de professionnels de santé agréé et inscrit sur la liste du code de la santé publique. De nombreux professionnels de santé comme les médecins, les infirmiers, les kinésithérapeutes, les diététiciens, les pharmaciens en font partie. De plus, d'autres intervenants peuvent être sollicités pour l'élaboration et la réalisation de l'ETP tels que des psychologues, des assistants sociaux, des éducateurs médico-sportifs ou encore certains patients ainsi que des associations. (154)

Les personnes concernées par cette ETP sont les enfants, les adolescents, les parents d'enfants malades, les adultes, les personnes attendant une transplantation, les transplantés ainsi que les couples ayant un désir de grossesse. (154)

La démarche éducative se déroule en 4 étapes (Figure 15) :

- Étape 1 : élaborer un diagnostic éducatif.

Ce diagnostic permet de faire le point sur les connaissances du patient concernant sa maladie et son traitement, d'identifier ses attentes et ses besoins. Cela permet de réaliser un échange entre le soignant et le patient, et de définir avec le patient les compétences à acquérir ainsi que ses projets.

- Étape 2 : définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage.

Le programme personnalisé consiste à définir avec le patient les compétences qu'il veut acquérir en fonction de ses projets.

- Étape 3 : planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelles ou collectives ou en alternance.

Le but est de planifier les séances d'ETP individuelles ou collectives selon les besoins du patient. Il est important de sélectionner le contenu des séances mais aussi de choisir les méthodes, les outils, et les techniques d'apprentissage. Les séances individuelles se déroulent en 30 à 45 minutes alors que les séances collectives se déroulent en moyenne en 45 minutes avec au minimum 3 personnes. Les séances collectives rassemblent des patients qui ont des objectifs éducatifs similaires et permettent aux patients de partager leurs expériences personnelles. Les séances individuelles permettent de se centrer uniquement sur un patient et de s'adapter au mieux à la réalité de vie du patient.

- Étape 4 : Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme.

Le patient fait le point sur ses connaissances, ce qu'il a compris, sur ce qu'il sait faire et appliquer, sur sa capacité à s'adapter à sa maladie, sur ce qui lui reste à apprendre et à acquérir. Une nouvelle offre d'ETP est proposée suivant les données de cette évaluation et afin de maintenir les connaissances du patient sur sa pathologie.

(154,156)

Afin de réaliser les séances d'ETP, des conducteurs sont rédigés et sont à la disposition des soignants. Ce sont des outils qui permettent le bon déroulement d'une séance d'ETP. Les conducteurs se basent sur trois points :

- Dans un premier temps, faire participer et demander au patient les connaissances qu'il possède sur la maladie.
- Dans un second temps, compléter, réajuster, apporter les informations complémentaires dont le patient a besoin pour mieux gérer sa vie quotidienne.
- Dans un troisième temps, s'assurer que le patient ait compris et retenu ce qui s'est dit dans la séance et lui demander ce qu'il prévoit alors de mettre en place dans sa vie quotidienne.

Le conducteur permet de répondre à un ou plusieurs objectifs et se compose de 3 parties (Annexe 8) :

- Partie 1 : elle contient les informations générales avec le public ciblé, l'éducation individuelle ou collective, le nombre de soignants ou d'éducateurs, la durée de la séance ainsi que le matériel à prévoir.
- Partie 2 : c'est un encadré contenant les recommandations pédagogiques générales.
- Partie 3 : c'est un tableau comprenant 4 mentions : activité soignant, activité patient, technique d'apprentissage et évaluation. (157)

Pour réaliser les animations, les soignants utilisent de nombreux outils interactifs adaptés aux patients. Exemples : cartes, post-it, pâte à modeler, questionnaire, affiche, bande audio ou vidéo, brochure... (156)

Pour la mucoviscidose, de nombreux thèmes sont proposés (liste non exhaustive) :

- La respiration : souffle, exacerbations, aérosols, explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), activité physique régulière, situations d'urgence.
- L'hygiène : lavage des mains.
- La nutrition et la digestion : diététique, bien manger après une greffe, vomissements et diarrhées chez un transplanté, intolérance glucidique, signes de déshydratation, aliments riches en sels, rôle du pancréas dans la digestion des graisses, caractère liposoluble des vitamines, aliments contenant des glucides, différents types de glucides.
- La génétique et la fertilité : mucomutation (application qui permet aux patients atteints de mucoviscidose de comprendre les mutations génétiques, la maladie et les conséquences), mode de transmission de la mucoviscidose.
- Le psycho-social : estime de soi, entourage, assistantes maternelles.
- La gestion des médicaments : plan de prise des médicaments. (158)

Après la réalisation des séances d'ETP, il est nécessaire de les évaluer afin de les valoriser, de les mesurer voire de les améliorer. D'une part, l'éducation reçue et le bénéfice apporté par le patient est évalué. En effet, le patient ou l'entourage du patient évalue l'acquisition de compétences d'autosoins, l'acquisition ou la mobilisation de compétences d'adaptation, de capacité d'agir face à certaines situations. Le but est de discuter avec le patient et de lui permettre d'émettre des compétences d'auto-évaluation. D'autre part, l'activité et le déroulement du programme sont évalués en fonction d'indicateurs d'activité (exemple : nombre de patients ayant bénéficié du programme, satisfaction des patients et des familles, temps par intervenant...). (159)

III.2. Prise en charge pharmaceutique

Le pharmacien d'officine intervient peu dans l'éducation thérapeutique des patients atteints de mucoviscidose à l'hôpital mais peut s'avérer cependant être un appui important pour les

patients. En effet, le pharmacien est un professionnel de santé qui est facilement accessible et disponible pour les patients. Il est notamment formé sur l'aérosolthérapie qui joue un rôle majeur dans le traitement de la mucoviscidose. De plus, il est spécialisé dans les médicaments et a pour rôle d'informer, de conseiller et d'aiguiller le patient afin qu'il gère au mieux la prise des médicaments.

III.2.1. Aérosolthérapie par nébulisation

III.2.1.1. Présentation de l'aérosolthérapie et des différents appareils de nébulisation

L'aérosolthérapie par nébulisation est une méthode largement utilisée dans le traitement des pathologies respiratoires telle que la mucoviscidose. Elle consiste à faire inhaler des médicaments à un patient sous la forme d'un aérosol, c'est-à-dire sous la forme d'une suspension de petites particules dans un gaz. Les appareils pour aérosol sont composés de 3 parties : un générateur qui est la source d'énergie, un nébuliseur qui permet le passage du liquide en aérosol et une interface permettant la délivrance du médicament au patient. L'aérosolthérapie par nébulisation a pour rôle d'optimiser la pénétration et donc l'administration des médicaments directement dans les voies aériennes. Ce système présente de nombreux avantages : le médicament inhalé agit rapidement sur la zone visée sans passer par la circulation sanguine et donc provoque moins d'effets indésirables pour le patient, ce qui facilite son observance. De plus, la coordination main-poumon n'est pas nécessaire, ce qui permet l'utilisation du système aussi bien par les adultes que par les personnes âgées et les enfants. Les séances d'aérosolthérapie peuvent se faire à domicile, permettant au patient d'être autonome, observant et de gagner du temps. Les patients atteints de mucoviscidose se traitent plusieurs fois par jour (environ 3h/jour) avec un ou plusieurs médicaments à inhaler à domicile. (160)

A ce jour, il existe plusieurs types de nébuliseurs : pneumatique, ultrasonique et à membrane ou à tamis. Ces nébuliseurs ont un mode de fonctionnement spécifique et sont utilisés pour des indications différentes. Le type de nébuliseur est choisi en fonction de la localisation et de la pathologie à traiter mais aussi, suivant les besoins du patient.

III.2.1.1.1. Nébuliseur pneumatique

Les nébuliseurs pneumatiques (Figure 16) fonctionnent avec une source de gaz comprimé (air) afin d'aspirer le liquide médicamenteux par l'effet venturi et de fractionner le liquide en de nombreuses gouttelettes de tailles différentes : c'est l'atomisation. Les gouttelettes percutent le barreau d'impaction. Cela va séparer les plus grosses gouttelettes (99%) et les faire s'impacter sur les parois du nébuliseur afin qu'elles regagnent le liquide médicamenteux, alors que les plus fines particules sont transportées par le courant d'air formé par la source de gaz hors du nébuliseur. Cependant, la quantité de médicament inhalée est largement inférieure à

celle de départ qui a été versée dans la cuve du nébuliseur. De plus, ces appareils sont bruyants. (160)

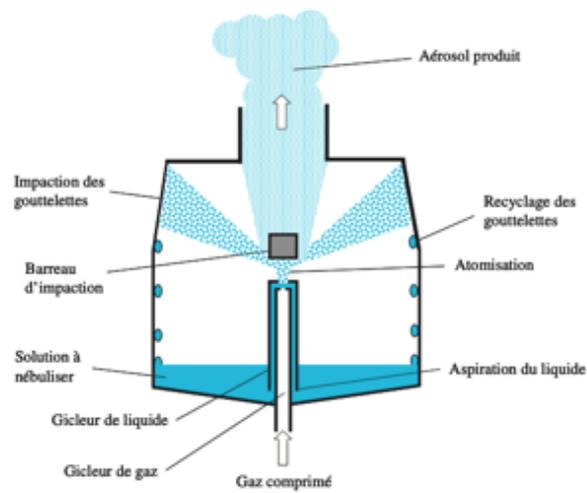


Figure 16 : Schéma d'un nébuliseur pneumatique. (160)

Il existe 3 grand types de nébuliseurs pneumatiques (Figure 17) :

- Les nébuliseurs pneumatiques standards
- Les nébuliseurs pneumatiques à venturi actif
- Les nébuliseurs pneumatiques intermittents (161)

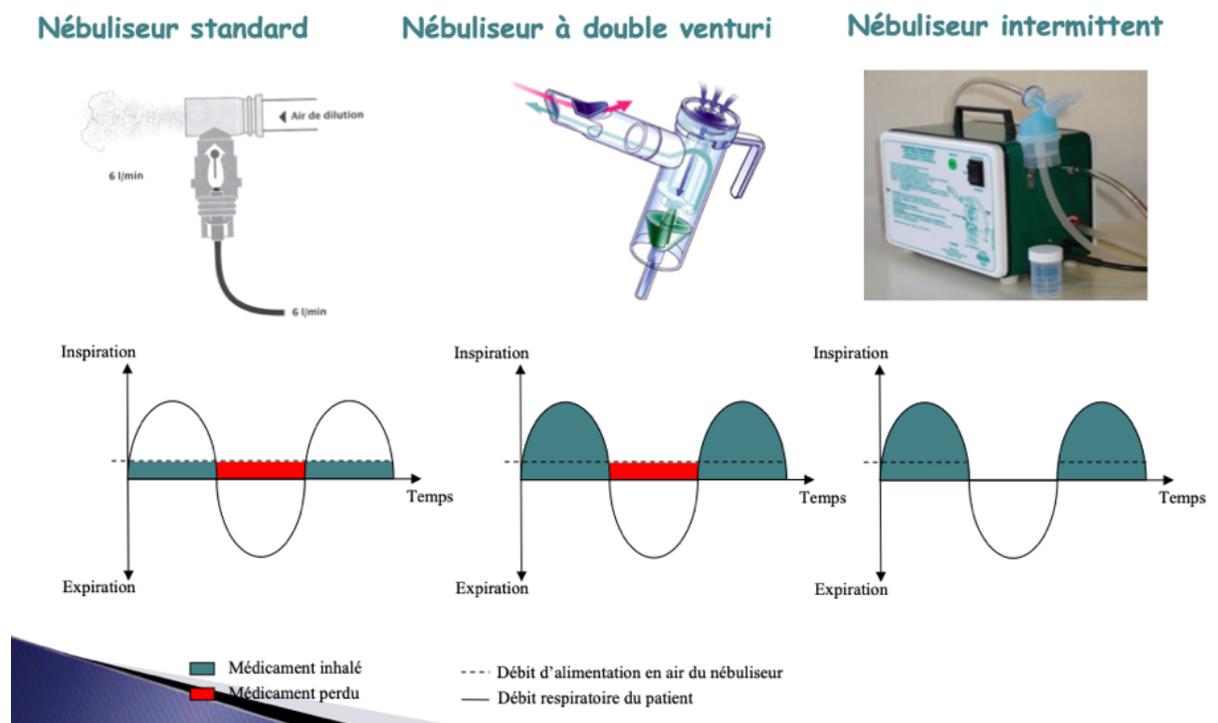


Figure 17 : Les 3 grands types de nébuliseurs pneumatiques et leur capacité d'administration du médicament en fonction des phases inspiratoires et expiratoires du patient. (161)

Les nébuliseurs pneumatiques standards :

Le débit d'aérosol est fixe et identique au débit d'alimentation en air du nébuliseur. Ainsi, la production d'aérosol est limitée et identique en phase inspiratoire et expiratoire (Figure 17). Ces nébuliseurs sont largement répandus et utilisés en milieu hospitalier (Figure 18) ou à domicile (Figure 19) bien qu'ils soient moins efficaces que les autres nébuliseurs (venturi actif). (160)



Figure 18 : Exemples de nébuliseurs pneumatiques standards utilisés à l'hôpital. (160)



Figure 19 : Exemple de nébuliseur pneumatique standard utilisé en ville. (160)

Les nébuliseurs pneumatiques à venturi actif :

Ces nébuliseurs permettent l'addition d'un flux d'air en phase d'inhalation par l'existence d'un orifice d'appel d'air (Figure 20). Ainsi, ce flux d'air supplémentaire augmente la production d'aérosol. Au cours de la phase d'expiration, une diminution des pertes d'aérosol est observée par la présence de valves expiratoires qui empêchent l'air exhalé de pénétrer dans le nébuliseur (Figure 17). Ces nébuliseurs sont plus efficaces que les nébuliseurs standards. En effet, ils permettent au patient d'avoir une dose de médicament inhalée plus importante avec une durée de traitement nettement moins longue. (160)



Figure 20 : Exemple de nébuliseur pneumatique à venturi actif. (160)

Les nébuliseurs pneumatiques intermittents :

Ces dispositifs sont pourvus d'un mécanisme permettant l'interruption de la nébulisation pendant l'expiration du patient (Figure 21). Ainsi, les pertes du médicament au cours de l'expiration sont moindres qu'avec les autres systèmes de nébuliseurs pneumatiques (Figure 17). Certains dispositifs ont des interrupteurs manuels et nécessitent la coordination main-poumon alors que d'autres sont pourvus de capteur de pression et synchronisent de manière automatique les phases d'inspiration du patient avec les phases de nébulisation. (160)



Figure 21 : Exemple de nébuliseur pneumatique intermittent. (160)

Les nébuliseurs pneumatiques peuvent avoir 2 fonctions :

- Fonction sonore
- Fonction manosonique (160)

Les nébuliseurs pneumatiques avec fonction sonore :

La fonction sonore permet d'émettre des vibrations ajoutées de façon intermittente sur la sortie d'un nébuliseur pneumatique. La trajection des gouttelettes est alors déviées favorisant le passage des médicaments dans les sinus. Cette fonction est utile pour les pathologies ORL. Cette fonction n'est que peu voire pas utile pour les patients atteints de mucoviscidose. (160)

Les nébuliseurs pneumatiques avec fonction manosonique :

La fonction manosonique dérive de la fonction sonore à laquelle on ajoute une surpression pour créer une pression positive au niveau des fosses nasales. Lorsque le patient dégluti, la surpression est active et permet d'atteindre la trompe d'Eustache. Cette fonction est utile lors de pathologie tubaires ou lors d'otites séreuses et séromuqueuses d'origine tubaire. Cette fonction n'est que peu voire pas utile pour les patients atteints de mucoviscidose. (160)

III.2.1.1.2. Nébuliseur ultrasonique

Les nébuliseurs ultrasoniques (Figure 22) émettent des vibrations ultrasonores de haute fréquence transmises à un cristal piézoélectrique (quartz) vers le liquide médicamenteux. Les vibrations transmises au liquide provoquent la formation de gouttelettes (aérosol) de taille homogène. Certains nébuliseurs ultrasoniques ont la coupelle de liquide médicamenteux directement au contact du quartz, d'autres ont de l'eau au milieu (entre le liquide médicamenteux et le quartz) transmettant les vibrations. L'eau au milieu permet un meilleur nettoyage et une meilleure désinfection de l'appareil et a pour but de réduire l'échauffement

du liquide médicamenteux. Les nébuliseurs ultrasoniques ont l'avantage d'être silencieux par rapport aux nébuliseurs pneumatiques. Néanmoins, les liquides visqueux, huileux ou thermolabiles et les suspensions ne sont pas recommandés dans les aérosols ultrasoniques. Ces appareils permettent le dépôt de médicaments dans les poumons profonds. (160)

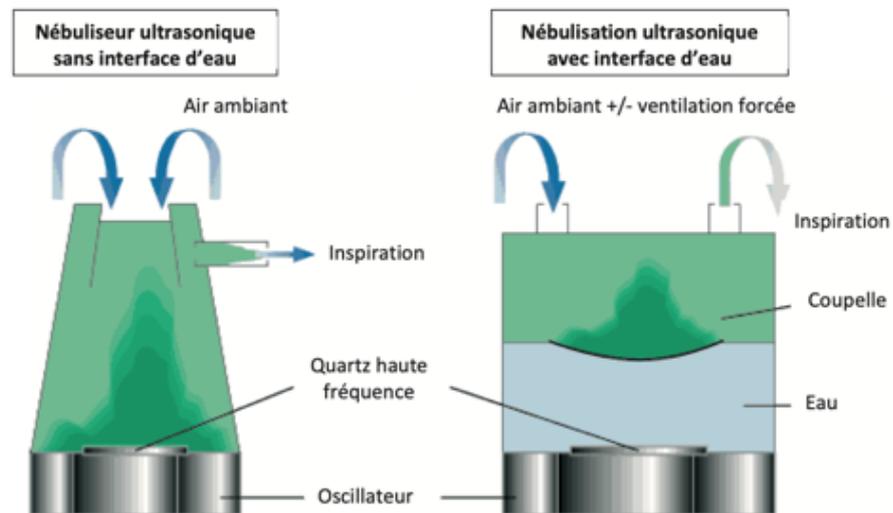


Figure 22 : Nébuliseurs ultrasoniques sans interface d'eau (à gauche) et avec interface d'eau (à droite). (160)

III.2.1.1.3. Nébuliseur à membrane ou à tamis

Les nébuliseurs à membrane ou à tamis sont dotés d'une membrane contenant des trous de quelques micromètres. Le liquide médicamenteux passe à travers cette membrane pour donner des gouttelettes d'aérosol de taille correspondante à celle des trous que contient la membrane. Ces dispositifs sont silencieux et contiennent un faible volume résiduel. En revanche, la désinfection de ces appareils est difficile. Il existe 2 types de nébuliseurs à tamis : à membrane fixe et à membrane vibrante. (160)

Les nébuliseurs à membrane fixe :

Un quartz piézoélectrique émet des vibrations qui sont transmises à un transducteur. Le transducteur vibrant, qui est au contact du liquide médicamenteux, propulse le liquide à travers la membrane horizontale qui est située au-dessus et qui forme les gouttelettes d'aérosol. (160)

Les nébuliseurs à membrane vibrante (Figure 23) :

La membrane est soit horizontale, soit verticale. Le quartz piézoélectrique entoure la membrane et lui transmet directement les vibrations. Le liquide médicamenteux est en contact direct avec la membrane. Le liquide passe à travers les trous de la membrane pour former les gouttelettes d'aérosol. (160)



Figure 23 : Nébuliseur à membrane vibrante. (160)

Pour les patients atteints de mucoviscidose, les nébuliseurs les plus utilisés au quotidien sont les nébuliseurs pneumatiques. Cependant, il est possible que ces patients aient quelques fois recours à l'utilisation des nébuliseurs à membrane vibrante ou ultrasonique.

III.2.1.1.4. Accessoires

De nombreux accessoires sont disponibles afin de faciliter la prise et l'observance de l'aérosol par nébuliseur : la visualisation du débit inspiratoire, le dosimètre, l'humidificateur et le réchauffage. (160)

De plus, de nombreuses interfaces afin de délivrer l'aérosol au patient sont disponibles. L'embout buccal est à privilégier lorsqu'il est possible car une inspiration par le nez provoque une perte de l'aérosol dans les fosses nasales. Le masque facial est à utiliser pour les patients peu coopératifs, pour les personnes en fin de vie et pour les enfants. L'embout nasal quant à lui est utilisé avec la fonction manosonique pour déposer l'aérosol au niveau ORL et ainsi traiter les pathologies ORL. Le masque pour trachéotomie est utilisé chez les patients trachéotomisés. (160)

Pour les patients atteints de mucoviscidose, l'embout buccal est à privilégier. Cependant, pour les enfants, pour les personnes peu coopératives ou pour les patients en fin de vie, le masque facial est préférable. (160)

III.2.1.1.5. Médicaments inhalés en aérosolthérapie

En France, plusieurs médicaments par voie inhalée par nébulisation sont disponibles sur le marché (Tableau 12).

Tableau 12 : Liste des médicaments utilisés dans la mucoviscidose par voie inhalée par nébulisation en France. (160,162–164)

Molécule (DCI)	Spécialité	Classe pharmacologique	Type de nébuliseur
Amikacine liposomale	ARIKAYCE LIPOSOMAL®	Antibiotique	Lamira® uniquement Membrane vibrante
Aztréonam lysine	CAYSTON®	Antibiotique	Alterra® uniquement Membrane vibrante
Béclométasone dipropionate	BECLOSPIN®	Corticoïde	Pneumatique
Budésonide	PULMICORT®	Corticoïde	Pneumatique
Colistiméthate sodique	TADIM®	Antibiotique	Pneumatique
Dornase alpha	PULMOZYME®	Mucolytique	Pneumatique

Ipratropium bromure	ATROVENT®	Anticholinergique	Pneumatique ultrasonique	ou
Pentamidine diséthionate	PENTACARINAT®	Antiparasitaire	Pneumatique	
Salbutamol	VENTOLINE®	Bêta-2-mimétique (courte action)	Pneumatique ultrasonique	ou
Sérum salé hypertonique stérile	MUCOCLEAR®	Fluidifiant	Pneumatique	
Terbutaline	BRICANYL®	Bêta-2-mimétique (courte action)	Pneumatique ultrasonique	ou
Tobramycine	TOBI®	Antibiotique	Pneumatique	

Le mélange de plusieurs produits dans la même cuve est souvent observé (Annexe 9). Selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP), le mélange d'un bêta-2-mimétique de courte action et d'un anticholinergique est possible. Certaines molécules ne doivent jamais être mélangées : amikacine liposomale, aztréonam lysine, colistiméthate sodique, dornase alpha, pentamidine, tobramycine. Les autres mélanges ne sont pas validés par manque d'étude (exemple : bronchodilatateur et corticoïde). (165)

Chez les patients atteints de mucoviscidose, les principales molécules utilisées par nébulisation sont les antibiotiques. La colistine (polymixine E), l'aztréonam (bêta-lactamine) et la tobramycine (aminoside) sont des antibiotiques utilisés pour lutter contre les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. La colistine et la tobramycine doivent être administrées avec un nébuliseur pneumatique à venturi actif. L'aztréonam doit être pris avec un nébuliseur à membrane vibrante ou à tamis vibrant. Afin d'éviter la contamination de l'air ambiant ainsi que de limiter l'exposition d'autres personnes aux médicaments, l'utilisation d'un filtre expiratoire peut être nécessaire. (160)

La rhDNase (ou Dornase alpha) est une molécule couramment utilisée chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Elle appartient à la classe des mucolytiques et elle est utilisée afin de fluidifier le mucus permettant d'améliorer la clairance de celui-ci. Cette molécule nécessite un nébuliseur pneumatique pour son administration. De plus, afin d'augmenter l'hydratation du mucus et d'améliorer sa clairance, les personnes peuvent avoir recours à l'inhalation de sérums salés hypertoniques (MUCOCLEAR®). Une administration dotée d'un nébuliseur pneumatique à venturi actif est recommandée. (160)

III.2.1.2. Objectif de l'aérosolthérapie, déroulement d'une séance

Afin de réaliser l'aérosolthérapie dans des conditions optimales, le pharmacien doit s'assurer de vérifier de nombreux points lors de la délivrance du dispositif. Le pharmacien a pour mission de :

- S'assurer des bonnes pratiques de prescription et de vérifier ainsi les mentions de l'ordonnance du patient : l'âge et le poids du patient, le ou les principe(s) actif(s) prescrit(s), le conditionnement, les doses, le réglage du débit, la durée de la séance, le nombre de séances par jour, l'horaire des séances, le nombre de jours de traitement, le type de nébuliseur, l'interface à utiliser, le site de dépôt de l'aérosol, la position du patient à adopter, le volume du ou des médicament(s) à nébuliser, la nature du diluant si besoin, les mélanges de médicaments possibles ou l'ordre d'administration des médicaments si le mélange est incompatible.
- S'assurer de l'éducation du patient : informer le patient sur la rigueur de l'hygiène (plan de travail propre, mains lavées, appareil et accessoires nettoyés), décrire l'assemblage du système de nébulisation, décrire la préparation du médicament ainsi que les règles de remplissage du réservoir, informer des règles à respecter quand plusieurs médicaments sont prescrits (mélange ou ordre d'administration des médicaments), informer des règles de mise en marche du système, du nombre de séance et de la durée de chaque séance, des réglages à effectuer, décrire le déroulement de la séance et donner les conseils de bonne technique d'inhalation (position, interface, manière d'inhaler), et enfin, dicter les consignes à l'arrêt de la séance sur le nettoyage, la désinfection, le stockage du matériel, les produits et le matériel à jeter (consommable à usage unique) pour favoriser l'observance et le respect des règles d'hygiène.
- Délivrer le matériel adapté, aux normes, préalablement nettoyé et fonctionnel.
- Indiquer qu'une séance de nébulisation est nécessaire avant de faire une séance de kinésithérapie lorsque le patient présente un encombrement bronchique. (166)

Au cours de la vie d'un patient atteint de mucoviscidose, de nombreuses nébulisations sont réalisées quotidiennement. Pour faciliter la réalisation de ces nébulisations, il est nécessaire que le patient soit informé sur de nombreux points.

Avant la séance :

- Le patient doit s'assurer d'avoir bien compris la prescription, l'appareil, les accessoires, les médicaments à nébuliser (mélange si les médicaments sont compatibles ou ordre d'administration si les médicaments sont incompatibles) et le mode d'utilisation. Pour toutes questions, le patient peut demander au pharmacien.
- Le patient vérifie que les parties électriques de l'appareil ne soient pas au contact de l'humidité.
- Le patient doit vérifier que l'appareil soit propre et soit entretenu selon les consignes spécifiques de l'appareil.
- Le patient vérifie que les branchements sont respectés et conformes aux consignes propres au nébuliseur.

- Le patient doit installer son nébuliseur sur une surface plane afin d'éviter que celui-ci ne se renverse.
- Le patient ne doit pas utiliser des produits interdits (liquide huileux au contact de l'oxygène, produits inflammables, produits non prescrits).
- Le patient doit respecter les dates de péremptions des produits et les dates limites d'utilisation du matériel.
- Le patient ne doit pas prêter son nébuliseur.
- Le patient prépare le matériel afin de réaliser la nébulisation sur une surface propre et rangée.
- Juste avant la séance, le patient vérifie que ses mains sont propres et prépare le liquide médicamenteux en respectant les volumes prescrits, les doses, les horaires, l'absence de mélange sauf si mentionné par le médecin, l'ordre des médicaments à nébuliser. (167)

Pendant la séance :

- Le patient doit être à distance du compresseur.
- Le nébuliseur doit rester en position verticale.
- Le patient règle le débit d'air ou d'oxygène selon la mention de la prescription et des produits à inhaler.
- Le patient s'assure qu'un nuage se crée.
- Le patient est semi-assis.
- Le patient place l'embout buccal ou le masque selon les recommandations.
- Pour un dépôt au niveau pulmonaire, l'inspiration se fait par la bouche de manière lente et profonde (10 à 15 inspirations par minute). Après chaque inspiration, le patient marque un temps d'arrêt de quelques secondes avec la bouche fermée pour que le médicament diffuse correctement au niveau pulmonaire. Puis, le patient expire rapidement et fort par la bouche pour vider au maximum les poumons et les mettre en condition pour une nouvelle inspiration.
- L'inhalation peut provoquer une toux ou une gêne au niveau du pharynx. Le patient peut continuer l'inhalation sauf si les effets indésirables ne sont plus supportables. Si les effets indésirables sont sévères, le patient doit le signaler au prescripteur.
- Le patient arrête la séance suivant la durée indiquée sur la prescription ou le cas échéant, lorsque le nébuliseur ne produit plus de nuage.
- Le patient peut observer un volume résiduel de liquide médicamenteux dans la cuve.
- Le patient ferme l'arrivée d'air ou d'oxygène.
- Il peut retirer l'interface. (167)

Après la séance :

- Si le patient a inhalé un corticoïde, il est nécessaire qu'il se rince la bouche s'il a utilisé un embout buccal ou qu'il se rince la bouche et le visage s'il a utilisé un masque.
- Le patient doit laver le matériel après chaque séance et le laisser sécher à l'air libre.

- Les patients bénéficiant de masque ou de nébuliseur à usage unique doivent jeter le matériel après chaque séance. Les personnes malades de mucoviscidose ont souvent recours à du matériel à usage unique pour limiter les infections. Le cas échéant, ils doivent désinfecter quotidiennement le matériel.
- Le patient élimine les déchets selon les filières en vigueur.
- L'appareil et les accessoires doivent être rangés dans un lieu propre et sec. (167)

III.3. Fiche pharmacien

MUCOVISCIDOSE

Qu'est-ce que la mucoviscidose ?

La mucoviscidose est une maladie **génétique héréditaire** rare. Cette maladie se transmet sur le mode autosomique et elle est récessive. Près de **400 mutations sur le gène CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) en sont à l'origine et conduisent à une malformation ou à une diminution de la protéine CFTR au niveau des membranes apicales des cellules. Cette protéine altérée ou en sous nombre n'assure plus son rôle correct **d'échangeur d'ions Cl⁻** (ions chlorures). Ce déséquilibre en ions Cl⁻ entraîne

ainsi un **échange anormal des ions Na⁺** (ions sodiums) et **K⁺** (ions potassiums) entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Cela provoque une **déshydratation** et donc un **épaississement du mucus** qui recouvre les cellules. L'épaississement de ce mucus entraîne une stase de celui-ci et provoque de **multiples atteintes** dans l'organisme. En effet, on répertorie des atteintes pulmonaires (infections bactériennes, difficultés respiratoires), pancréatiques (pancréatite, malabsorption des sucres, graisses, des protéines,

des vitamines A, D, E et K, diabète), hépatiques (stéatose, fibrose, cirrhose), biliaires (accumulation de toxines), intestinales (constipation, occlusion, mucocèle appendiculaire, invagination intestinale, reflux gastro-œsophagien), génitales (diminution de la fertilité), musculosquelettiques (retard de croissance, fractures, ostéoporoses). Les atteintes **varient** d'un patient à l'autre ; les patients présentent donc des formes plus ou moins sévères de mucoviscidose. (8,10,15,21)

Quels sont les traitements ?

Il existe des **traitements symptomatiques** qui agissent sur les symptômes que provoque la maladie (Tableau 1) et des **traitements modulateurs de CFTR** qui eux agissent sur l'étiologie de la pathologie.

Traitements symptomatiques :

Tableau 13 : Les traitements symptomatiques. (8,44,87,125)

Atteintes respiratoires	
Antibiotiques	Lutter contre les infections bactériennes pulmonaires et conserver l'intégrité de la capacité pulmonaire. Le choix de l'antibiotique et de la voie d'administration se fait en fonction de la bactérie et de la sensibilité de la bactérie.
Antifongiques	Lutter contre les infections fongiques pulmonaires et conserver l'intégrité de la capacité pulmonaire. Le choix de l'antifongique se fait en fonction du champignon.
Anti-inflammatoires	Lutter contre l'inflammation des bronches afin de conserver l'intégrité des tissus pulmonaires.
Bronchodilatateurs	Améliorer la fonction respiratoire.
Mucolytiques	Diminuer la viscosité du mucus et favoriser son élimination.
Aérosolthérapie	Administer les médicaments, rendre autonome le patient.
Kinésithérapie	Favoriser l'élimination du mucus pour mieux respirer et éviter l'apparition d'infection bactérienne. Donner des exercices afin que le patient les fasse chez lui pour le rendre ainsi autonome.
Oxygénothérapie	Nécessaire quand la fonction respiratoire devient défaillante.
Transplantation pulmonaire	Nécessaire quand les poumons sont trop atteints et que les traitements ne suffisent plus.
Atteintes digestives	
IPP ou pansements gastriques	Limiter et soulager les RGO (Reflux Gastro-Œsophagien).
Laxatifs ou lavements	Limiter la constipation, le SOID (Syndrome d'Obstruction Intestinal Distale), l'iléus méconial.
Mucolytiques	Diminuer la viscosité du mucus et favoriser l'élimination du bouchon muqueux.
Antibiotiques	Lutter contre la colite.

Atteintes pancréatiques	
Extraits enzymatiques	Pallier le manque de sécrétion des enzymes pancréatiques.
Mucolytiques	Diminuer la viscosité du mucus et favoriser l'élimination du bouchon muqueux.
Vitamines A, D, E et K	Pallier le manque d'absorption des vitamines liposolubles.
Insulines	En cas de diabète.
Atteintes hépatobiliaires	
Acides biliaires	Lutter contre les manifestations hépatobiliaires.
Atteintes osseuses	
Vitamine D et calcium	Renforcer la densité minérale osseuse.
Bisphosphonates	Empêcher le remodelage des os et renforcer leur structure.

Traitements modulateurs de CFTR :

Comment fonctionnent-ils ?

Les modulateurs de CFTR permettent de **rétablir** l'activité des protéines **CFTR mutées**. Parmi les modulateurs, on retrouve les potentiateurs et les correcteurs. Les **potentiateurs** (ivacaftor) stimulent la faible activité de la protéine CFTR déjà présente au niveau des membranes. Ils permettent **d'augmenter la durée** et la **fréquence d'ouverture du canal CFTR** et assurent ainsi le passage correct des ions Cl⁻. Les **correcteurs** (lumacaftor, tézacaftor, élexacaftor) **corrigent les anomalies** de la protéine CFTR. Ils facilitent la maturation des protéines mutées et le transport intracellulaire des protéines afin **d'augmenter leur expression au niveau de la membrane** apicale des cellules concernées. (46)

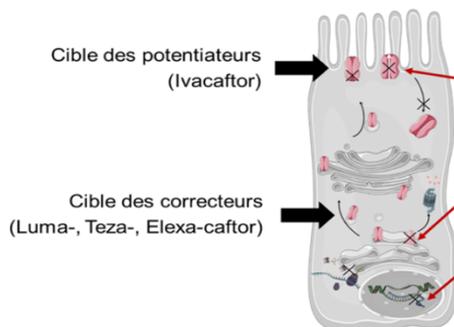


Figure 13 : Impact des potentiateurs et des correcteurs sur les protéines CFTR. (46)

Ces molécules sont retrouvées sous forme de **monothérapie** avec un potentiateur seul ou sous forme **d'associations fixes** avec un potentiateur et un (ou plusieurs) correcteur(s).

- Monothérapie : KALYDECO® (ivacaftor)
- Associations : ORKAMBI® (lumacaftor, ivacaftor), SYMKEVI® (tézacaftor, ivacaftor), KAFTRIO® (tézacaftor, élexacaftor, ivacaftor)

Il est possible d'avoir **plusieurs correcteurs** dans une même spécialité car ils **n'agissent pas sur les mêmes sites** de la protéine et ont donc un effet **complémentaire**. Ces nouvelles thérapies ont permis d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients. Le choix de l'utilisation des modulateurs du canal CFTR se fait **en fonction des mutations** des patients. (46)

Quand les prendre ?

- **KALYDECO®** : une prise matin et soir.
- **KALYDECO®** associé avec **SYMKEVI®** : une prise de SYMKEVI® matin et une prise de KALYDECO® soir.
- **KALYDECO®** associé avec **KAFTRIO®** : une prise de KAFTRIO® matin et une prise de KALYDECO® soir.
- **ORKAMBI®** : une prise matin et soir. (47-85)

Quelques conseils de prise ?

- A prendre de manière **rigoureuse** avec un **intervalle de 12 heures** entre les prises.
- A prendre **avec un repas riche en graisses** pour une meilleure assimilation.
- Comprimés : à avaler **entier**, sans être écrasés, fractionnés ou croqués.
- Sachets : à **mélanger avec 5 mL** d'aliment liquide ou semi-liquide à température ambiante ou inférieure. Le mélange doit être ingéré **immédiatement** ou dans **l'heure qui suit** et en **totalité**. (47-85)

Comment réagir lorsque le patient oublie la prise du médicament ?

- Si l'oubli survient **moins de 6h** après l'heure habituelle de prise, le patient prend la **dose le plus rapidement possible** et prend la **prochaine dose à heure habituelle**.
- Si l'oubli **dépasse les 6h** par rapport à l'heure habituelle de prise, le patient **attend la dose suivante** à l'heure habituelle **sans** en changer la dose. (47-85)

Quelles sont les surveillances à réaliser à l'instauration et au cours du traitement avec des modulateurs de CFTR ?

Il est nécessaire de contrôler la **taille**, le **poids**, l'**IMC** (Indice de Masse Corporelle), la **tension artérielle**, de réaliser une **prise de sang** afin de vérifier le bon fonctionnement hépatique, l'**EFR** (Exploration Fonctionnelle Respiratoire), le **VEMS** (Volume Expiratoire Maximal par Seconde), un **test à la sueur**, un examen **ophtalmologique** et d'analyser les **crachats**. (46)

Les modulateurs de CFTR possèdent-ils des interactions avec des aliments, des médicaments ou des populations particulières ?

Les modulateurs de CFTR sont **métabolisés par les cytochromes CYP3A4 et 3A5** et sont des **substrats de la Pgp** (glycoprotéine P). Ainsi, pour les patients qui présentent une **insuffisance hépatique modérée à sévère**, une **diminution des doses des modulateurs de CFTR** est à prévoir. Il faut que les bénéfices demeurent supérieurs aux risques. (168)

L'ivacaftor est un **substrat du CYP3A4** mais aussi un **faible inhibiteur du CYP3A4** et de la **Pgp**.

Tableau 14 : Interactions médicamenteuses de l'ivacaftor. (168)

Molécules	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Solution
Antifongiques azolés (voriconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole)	Inhibiteur du CYP3A4	↗ de la concentration d'ivacaftor	Ivacaftor uniquement 2 fois par semaine
Antibiotique (clarithromycine)	Inhibiteur du CYP3A4	↗ de la concentration d'ivacaftor	Ivacaftor uniquement 2 fois par semaine
Immunosuppresseurs	Inhibition du CYP3A4	↗ de la concentration des immunosuppresseurs	Surveillance par dosage des immunosuppresseurs
Benzodiazépines (midazolam)	Inhibition du CYP3A4	↗ de la concentration des benzodiazépines	Changer de molécule
Antibiotiques (rifampicine-rifabutine)	Inducteurs du CYP3A4	↘ de la concentration de l'ivacaftor	Contre-indication, changer de molécule

Le lumacaftor est un **substrat du CYP3A4** mais aussi un **puissant inducteur du CYP3A4** et un **inducteur de la Pgp**.

Tableau 15 : Interactions médicamenteuses de l'ivacaftor avec le lumacaftor. (168)

Molécules	Mécanisme de l'interaction	Conséquence	Solution
Antifongiques azolés (voriconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole)	Inducteur et inhibiteur du CYP3A4	↘ de la concentration des dérivés azolés	Ne pas utiliser les deux ensembles
Benzodiazépines	Inducteur du CYP3A4	↘ de la concentration des benzodiazépines	Changer de classe de médicament
Immunosuppresseurs	Inducteur du CYP3A4	↘ de la concentration des immunosuppresseurs	Surveillance dosage immunosuppresseurs
Corticoïdes	Inducteur du CYP3A4	↘ de la concentration des corticoïdes	Surveillance par dosage des corticoïdes
Antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)	Inducteur du CYP3A4	↘ de la concentration des antiépileptiques et de l'ivacaftor	Contre-indication, changer de molécule
Contraception hormonale	Inducteur du CYP3A4	↘ de l'efficacité de la contraception	Utiliser des méthodes mécaniques
Antibiotiques (rifampicine-rifabutine)	Inducteurs du CYP3A4	↘ de la concentration de l'ivacaftor et du lumacaftor	Contre-indication, changer de molécule

De plus, le **jus de pamplemousse** est un **inhibiteur du CYP3A4** et il **augmente** les concentrations d'ivacaftor. Le **millepertuis** est un **inducteur du CYP3A4** et il **diminue** les concentrations des modulateurs de CFTR. (168)

Pendant l'**allaitement** et chez le **patient greffé**, l'utilisation des modulateurs de CFTR n'est **pas recommandée** du fait de l'absence de recherches dans ces domaines. Pour chaque patient, une évaluation de la balance **bénéfice/risque** par les médecins est nécessaire. (47-85)

Quels sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sous modulateurs de CFTR ?

Les deux premiers jours, il est possible d'observer une **exacerbation des expectorations**. De plus, il est possible d'observer une **augmentation de la fertilité**. Une **contraception mécanique** est à mettre en place si besoin. (46)

Tableau 16 : Liste non exhaustive des effets indésirables les plus fréquents sous modulateurs de CFTR. (47-85)

	Modulateurs du gène CFTR	KALYDECO®	ORKAMBI®	SYMKEVI®	KAFTRIO®
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, rhinite				Grippe
Affections vasculaires	Hypertension artérielle				
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hypoglycémie
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges				
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes, otalgie, trouble vestibulaire				
Affections ophtalmologiques	Cataracte				
Affections respiratoires	Congestion nasale	Douleur oropharyngée	Dyspnée, toux, expectoration, bronchospasme	Dyspnée, douleur oropharyngée	Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée		Nausées, vomissements, flatulences	Nausées	Nausées, vomissements, flatulences
Affections hépato-Biliaires	Augmentation des transaminases				
Affections de la peau	Rash cutané				Acné, prurit
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein		Règles irrégulières, dysménorrhée, métrorragie		
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration				

Quelle est la démarche à suivre en cas de fièvre ?

Pour une fièvre **supérieure à 38°C**, il est préférable de rediriger le patient vers son médecin référent ou vers son **CRCM** (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) afin qu'il bénéficie d'une consultation rapide si nécessaire.

L'exercice physique est-il important ?

Il est **important de pratiquer** un sport quand on est atteint de mucoviscidose. Cependant, il est indispensable **d'adapter l'exercice** physique en fonction des **capacités** du patient. Le kinésithérapeute peut fournir des exercices physiques appropriés pour chaque patient afin que celui-ci puisse les réaliser chez lui et ainsi, le rendre plus **autonome**. (44)

Quel est le régime nutritionnel à suivre ?

Une **mauvaise absorption** des graisses et des protéines est responsable d'une **dénutrition** chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Un **bon état nutritionnel** est lié à une **meilleure fonction respiratoire** et donc permet d'améliorer la qualité de vie des patients. La prise en charge repose sur une bonne **hydratation**, une **alimentation hypercalorique et équilibrée** (110 à 200% des apports énergétiques recommandés). Elle repose sur la supplémentation en **extraits pancréatiques, vitamines liposolubles (A, D, E et K), protéines, lipides, glucides, calcium, sodium, zinc, fer, magnésium et sélénium**. Il est nécessaire d'établir un **suivi régulier** avec un diététicien afin d'adapter les **apports caloriques** à chaque patient car les **besoins varient** tout au long de la **croissance**. Il est donc nécessaire d'établir un suivi régulier (poids, IMC) avec un **diététicien**. (44,148)

Quelle est la démarche à suivre en cas de désir de grossesse ?

Il est nécessaire de rediriger les patients vers leur médecin référent afin de pouvoir les accompagner dans les démarches à suivre. La grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose peut être envisagée si elle présente une **période clinique respiratoire et nutritionnelle stable** sur plusieurs mois. De plus, il est nécessaire de connaître le **statut**

génotypique de CFTR du couple. Si une **absence de mutation** est identifiée chez le conjoint, alors le diagnostic prénatal de mucoviscidose **n'est pas nécessaire**. Le cas échéant, alors une PMA (Procréation Médicale Assistée) avec un **diagnostic préimplantatoire** est proposée au couple. Si la patiente présente un **diabète**, elle devra avoir une hémoglobine glyquée inférieure à **7% pendant 3 mois** pour autoriser la grossesse. Si la patiente est non diabétique, la recherche du diabète doit être réalisé **tous les mois** à l'aide d'une mesure de glycémie postprandiale en plus du **test d'hyperglycémie** provoquée réalisé entre la 24 et la 28^{ème} semaine. (44)

Vaccinations ?

Veillez à ce que les vaccinations du patient soient à **jour**. Il est nécessaire de faire les vaccinations contre **l'hépatite A et B** car le risque hépatique chez les personnes atteintes de mucoviscidose est élevé. Il est aussi nécessaire de faire la vaccination contre le **pneumocoque** ainsi que contre la **coqueluche**. De plus, il est fortement recommandé de faire les vaccinations contre la **covid** mais aussi la **grippe saisonnière** car ces pathologies touchent particulièrement la sphère respiratoire qui est fragilisée chez les personnes porteuses de cette maladie. (151-153)

En cas de voyage ?

Il est nécessaire de prendre **tous ses médicaments** ainsi que ses **ordonnances sur soi** (surtout en avion). Il est conseillé de partir avec une quantité de médicaments **supplémentaire** d'environ une semaine en cas d'imprévu.

Quelles sont les surveillances ainsi que les examens annuels à effectuer ?

Radiographie pulmonaire, ECBC (Examen Cytobactériologique des Crachats), diagnostic du diabète, échographie hépatique, EFR, VEMS, taille, poids, IMC... (46)

Contact en cas d'urgence

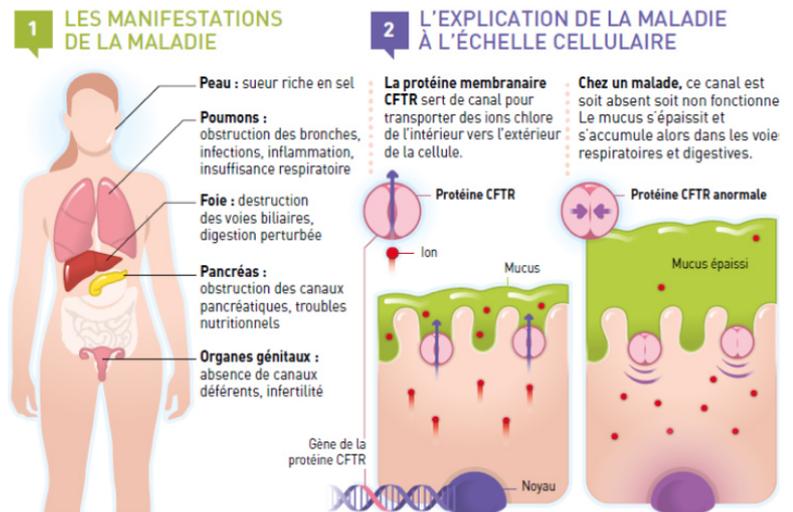
CRCM de Limoges.

III.4. Fiche patient

MUCOVISCIDOSE

Qu'est-ce que la mucoviscidose ?

La mucoviscidose est une maladie **génétique héréditaire** rare. Des **mutations** au niveau d'un gène, le gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), conduisent à un **épaississement du mucus** recouvrant nos cellules. Le mucus épaissi **ne s'évacue plus** correctement et provoque de **multiples atteintes** dans l'organisme. En effet, on répertorie des atteintes au niveau des poumons, du pancréas, du foie, de la bile, de l'intestin, des muscles, du squelette et des organes génitaux. Les **atteintes varient** d'un patient à l'autre et les patients présentent donc des **formes plus ou moins sévères** de mucoviscidose. (5)



Quels sont les traitements ?

Pendant de nombreuses années, les **traitements** utilisés agissaient uniquement sur les **symptômes** que provoque la maladie sans pour autant intervenir sur son origine. Depuis une dizaine d'années, des **traitements qui agissent sur l'origine** de la maladie sont apparus et permettent ainsi de **rétablir la fluidité du mucus**. Ces nouveaux traitements permettent d'améliorer la **qualité de vie** et l'**espérance de vie** des patients. (5)

Les traitements symptomatiques : (8,44,87,125)

- Les traitements symptomatiques des **atteintes pulmonaires** reposent sur l'utilisation d'antibiotiques, d'antifongiques, d'anti-inflammatoires, de bronchodilatateurs et de mucolytiques. Le recours à l'aérosolthérapie et à la kinésithérapie est nécessaire pour améliorer la qualité de vie. Lorsque ces traitements ne fonctionnent plus, le recours à l'oxygénothérapie puis à une transplantation pulmonaire est nécessaire.
- Les traitements symptomatiques pour les **atteintes digestives** sont les antibiotiques, les pansements gastriques ou les antiacides, les laxatifs ou les lavements et les mucolytiques.
- Les traitements symptomatiques pour les **atteintes pancréatiques** sont les extraits enzymatiques, les mucolytiques et les vitamines A, D, E et K. Les insulines sont utilisées s'il y a apparition d'un diabète.
- Les traitements symptomatiques des **atteintes du foie et de la bile** reposent sur l'utilisation d'acides biliaires.
- Les traitements symptomatiques des **atteintes osseuses** reposent sur l'utilisation de vitamine D, de calcium et de bisphosphonates.

Les traitements modulateurs de CFTR :

Comment fonctionnent-ils ?

Les traitements qui agissent sur l'**origine** de la maladie et qui **rétablissent la fluidité** du mucus sont les **modulateurs de CFTR**. Ces nouvelles thérapies permettent donc **d'améliorer les symptômes** et la **qualité de vie**. Le choix de l'utilisation des modulateurs de CFTR se fait en fonction des mutations présentes. (46)



Quand les prendre ?

- Si vous avez le traitement **KALYDECO®** (ivacaftor) : une prise le matin et le soir.
- Si vous avez une association de **KALYDECO®** (ivacaftor) avec **SYMKEVI®** (tezacaftor/ivacaftor) : une prise de SYMKEVI® le matin et une prise de KALYDECO® le soir.
- Si vous avez une association de **KALYDECO®** (ivacaftor) avec **KAFTRIO®** (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) : une prise de KAFTRIO® le matin et une prise de KALYDECO® le soir.
- Si vous avez le traitement **ORKAMBI®** (lumacaftor/ivacaftor) : une prise le matin et le soir. (47-85)



Comment les prendre ?

- A prendre de manière **rigoureuse** avec un **intervalle de 12 heures** entre les prises.
- A prendre **avec un repas riche en graisses** pour une meilleure assimilation.
- Comprimés : à avaler **entier**, sans être écrasés, fractionnés ou croqués.
- Sachets : à **mélanger avec 5 mL** d'aliment liquide ou semi-liquide à température ambiante ou inférieure. Le mélange doit être ingéré **immédiatement** ou dans **l'heure qui suit** et en **totalité**. (47-85)

Comment réagir lorsque l'on oublie la prise du médicament ?

- Si l'oubli survient **moins de 6h** après l'heure habituelle de prise, le patient **prend la dose le plus rapidement possible** et prend la prochaine dose à l'heure habituelle.

- Si l'oubli **dépasse les 6h** par rapport à l'heure habituelle de prise, le patient **attend la dose suivante** à l'heure habituelle sans en changer la dose. (47-85)

Les modulateurs du CFTR possèdent-ils des interactions avec les aliments ou avec d'autres médicaments ?

- Alimentaires : éviter le **jus de pampleousse**. 
- Médicamenteuses : **éviter l'automédication** car de nombreux médicaments peuvent interagir et perturber le traitement par modulateurs de CFTR. Demandez conseils à votre pharmacien. (47-85)

Quels sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sous modulateurs de CFTR ?

- Les **deux premiers jours**, il est possible d'observer une **exacerbation** des expectorations.
- Manifestations digestives : nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Manifestations hépatiques : élévation du taux de transaminases (ALAT, ASAT, bilirubine).
- Manifestations cutanées : rash, éruption.
- Manifestation vasculaire : hypertension artérielle.
- Manifestation ophtalmologique : cataracte.
- Manifestations des organes reproducteurs : **augmentation de la fertilité** (contraception mécanique à mettre en place si besoin). (47-85)

Quelles sont les surveillances à réaliser à l'instauration et au cours du traitement des modulateurs de CFTR ?

Il est nécessaire de contrôler la **taille**, le **poids**, l'**IMC** (Indice de Masse Corporelle), la **tension artérielle**, de réaliser une **prise de sang** afin de vérifier le bon fonctionnement hépatique, l'**EFR** (Exploration Fonctionnelle Respiratoire), le **VEMS** (Volume Expiratoire Maximal par seconde), un **test à la sueur**, un examen **ophtalmologique** et d'analyser les **crachats**. (46)

Quelle est la démarche à suivre en cas de fièvre ?



Pour une fièvre **supérieure à 38°C**, il est préférable de contacter son médecin référent ou le **CRCM** (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) de référence afin de bénéficier d'une consultation rapide si nécessaire.

Quel est le régime nutritionnel à suivre ?



Une **dénutrition** est observée chez les patient atteint de mucoviscidose. En effet, une **mauvaise absorption** des graisses et des protéines est responsable de cette dénutrition. La prise en charge repose sur une **bonne hydratation**, une **alimentation hypercalorique** et **équilibrée**. Il est nécessaire de bénéficier d'un **suiti régulier** chez un **diététicien** afin d'adapter les **apports caloriques** qui **varient** tout au long de la vie des patients. (44-148)

Peut-on pratiquer un sport ?



Il est **important** de pratiquer un sport quand on est atteint de mucoviscidose. Cependant, il est indispensable **d'adapter l'exercice physique** en fonction des **capacités** du patient. Le **kinésithérapeute** peut fournir des exercices physiques **adaptés à chaque patient**. (44)

Quelle est la démarche à suivre en cas de désir de grossesse ?



Il est nécessaire de parler du désir de grossesse avec votre **médecin référent** afin de pouvoir vous accompagner dans les démarches à suivre.

Vaccinations ?



Veillez à ce que vos vaccinations soient **à jour** avec votre médecin. Il est nécessaire de faire les vaccinations contre **l'hépatite A et B** car le risque hépatique chez les personnes atteintes de mucoviscidose est élevé. Il est aussi nécessaire de faire la vaccination contre le **pneumocoque** ainsi que contre la **coqueluche**. De plus, il est fortement recommandé de faire les vaccinations contre la **covid** mais aussi la **grippe saisonnière** car ces pathologies touchent particulièrement la sphère respiratoire qui est fragilisée chez les personnes porteuses de cette maladie. (151-153)

En cas de voyage ?



Il est nécessaire de prendre **tous ses médicaments** ainsi que ses **ordonnances sur soi** (surtout en avion). Il est conseillé de partir avec une quantité de médicaments **supplémentaire** d'environ une semaine en cas d'imprévu.

Quelles sont les surveillances ainsi que les examens annuels à effectuer ?

Radiographie pulmonaire, ECBC (Examen Cytobactériologique des Crachats), diagnostic du diabète, échographie hépatique, EFR, VEMS, taille, poids, IMC... (46)

Contact en cas d'urgence

CRCM de Limoges.

Associations

Association Vaincre la mucoviscidose

Adresse : 181 rue de Tolbiac – 75013 Paris
Téléphone : 0140789191
Site internet : <https://www.vaincrelamuco.org/>
(169)



Association Grégory Lemarchal

Adresse : BP 90124 – 73001 Chambéry Cedex
Téléphone : 0479355397
Site internet : <https://www.association-gregorylemarchal.org/>
(170)



Association E.MU.L

Adresse : 87000 Limoges
Téléphone : 0762153281
Mail : asso.emul@gmail.com
Site internet : <https://emul.jimdofree.com/>
(171)

Association Aquirespi

Adresse : 160 cours du Médoc – 33300 Bordeaux
Téléphone : 0557858066
Site internet : <https://aquirespi.fr/index.php?pageind=3>
(172)



Association Mucovie

Adresse : 6 place Archimède – 66280 Saleilles
Téléphone : 0609780865
Site internet : <https://mucovie.com/>
(173)



Association ABCMuco

Adresse : 31280 Mons
Téléphone : 0611295943
Site internet : <https://www.abcmuco.com>
(174)



Autres site web :

La filière muco-CFTR : <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/>
Le site d'éducation thérapeutique du Gethem : <https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/>
Association sportive Etoiles des Neiges : <https://www.etoilesdesneiges.com/>

III.5. Associations (liste non exhaustive)

Association Vaincre la mucoviscidose

Adresse : 181 rue de Tolbiac – 75013 Paris

Téléphone : 0140789191

Site internet : <https://www.vaincrelamuco.org/> (169)



Association Grégory Lemarchal

Adresse : BP 90124 – 73001 Chambéry Cedex

Téléphone : 0479355397

Site internet : <https://www.association-gregorylemarchal.org/> (170)



Association E.MU.L

Adresse : 87000 Limoges

Téléphone : 0762153281

Mail : asso.emul@gmail.com

Site internet : <https://emul.jimdofree.com/> (171)

Association Aquirespi

Adresse : 160 cours du Médoc – 33300 Bordeaux

Téléphone : 0557858066

Site internet : <https://aquirespi.fr/index.php?pageind=3> (172)



Association Mucovie

Adresse : 6 place Archimède – 66280 Saleilles

Téléphone : 0609780865

Site internet : <https://mucovie.com/> (173)



Association ABCMuco

Adresse : 31280 Mons

Téléphone : 0611295943

Site internet : <https://www.abcmuco.com> (174)



Autres site web :

La filière muco-CFTR : <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/>

Le site d'éducation thérapeutique du Gethem : <https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/>

Association sportive Etoiles des Neiges : <https://www.etoilesdesneiges.com/>

Conclusion

Les récentes découvertes ont permis de révéler que la mucoviscidose est une pathologie complexe avec de nombreuses atteintes et manifestations cliniques. Cette multitude de symptômes entraîne l'utilisation pluriquotidienne de nombreux traitements symptomatiques afin de soulager les patients. Grâce aux recherches menées tout au long de ces années, de nouveaux traitements agissant sur l'étiologie de la maladie sont apparus et ont permis d'améliorer la symptomatologie de la maladie et d'alléger les traitements symptomatiques. Malgré ces récentes découvertes sur la maladie et sur les traitements, aucun traitement permettant de guérir complètement de la mucoviscidose n'existe à ce jour. Ainsi, les recherches sont toujours d'actualité et visent à trouver le traitement qui permettra de guérir de cette maladie.

Depuis plusieurs années, l'ETP a une place prédominante dans la prise en charge de la maladie. En effet, l'émergence de l'ETP a permis de mettre le patient au centre du parcours de soins et d'acquérir des compétences requises afin de le rendre plus autonome. Les séances ont pour objectif d'informer le patient et de lui donner les connaissances nécessaires sur sa maladie, ses symptômes, ses traitements, mais aussi lui permettre de mieux appréhender certaines situations et de trouver des solutions. Les séances sont à instaurer au moment de la découverte de la maladie pour acquérir les compétences et doivent continuer tout au long de la vie du patient pour les maintenir dans le temps. Les séances d'ETP s'adressent aux patients lorsqu'ils ont la capacité de comprendre, d'interagir et d'agir en conséquence. Elles sont adaptées en fonction de l'âge du patient. Le cas échéant, pour les nouveau-nés et les enfants, les séances sont adressées à l'entourage du malade. Les séances sont souvent réalisées dans les hôpitaux ou dans des structures de soins. De nombreux professionnels acteurs entrent dans ce programme tels que les médecins spécialistes, les kinésithérapeutes, les infirmiers, les associations de malades...

Les pharmaciens d'officine sont des professionnels de santé très accessibles pour les patients et pourraient être un maillon fort concernant l'ETP dans la mucoviscidose notamment sur les traitements. Cependant, par manque de connaissances et de formation, le pharmacien n'intervient que peu dans ce rôle. C'est pourquoi la fiche pharmacien pourrait constituer un outil important sur lequel s'appuyer afin de prendre connaissance de la pathologie, des traitements, et de pouvoir répondre au maximum aux besoins des patients. Cela permettrait de créer un échange ainsi qu'un lien avec les patients au comptoir. Le but étant d'inclure d'avantage les pharmaciens dans le parcours de soin des patients.

Références bibliographiques

1. Basset T. De la fibrose kystique à la mucoviscidose [Internet]. Ludocare. 2020 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ludocare.com/de-la-fibrose-kystique-a-la-mucoviscidose/>
2. La mucoviscidose - Filière Muco CFTR - mucoviscidose [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-mucoviscidose>
3. Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.tete-cou.fr/parcours-de-soins/education-therapeutique-du-patient-etp#definitionETP>
4. Inserm [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
5. Fondation pour la Recherche Médicale [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Tout savoir sur la mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/mucoviscidose/focus-mucoviscidose>
6. Sermet-Gaudelus I, Bourgeois ML, Mamzer M. CFSPID: définition, suivi registre. 2018;
7. registre_francais_mucoviscidose_bilan2022.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_mucoviscidose_bilan2022.pdf
8. FMC-HGE [Internet]. 2013 [cité 3 déc 2023]. La mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-mucoviscidose/>
9. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 21 sept 2023]. La mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose>
10. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
11. Lessvtauvsinet [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Origine de la maladie. Disponible sur: <http://lessvtauvsinet.unblog.fr/lien-ilimportant/5-2/>
12. Mucoviscidose et Gène CFTR [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/209077/mucoviscidose-et-g-ne-cftr>
13. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev.* janv 1999;79(1 Suppl):S23-45.
14. Lyon SVT. SVT Lyon. 2023 [cité 13 nov 2023]. Étude de la mucoviscidose. Disponible sur: <https://svt.enseigne.ac-lyon.fr/spip/?etude-de-la-mucoviscidose>
15. CFSsource - Protéines CFTR défectueuses [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cfssource.fr/fr/le-gene-cftr/prot-ines-cftr-d-fectueuses>
16. Fibrose kystique et gène CFTR [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30032/cystic-fibrosis-and-cftr-gene>
17. Schreck S. Parlons mucoviscidose : mutation génétique et symptômes [Internet]. 2021 [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://viradecergyponoise.fr/2021/02/14/mucoviscidose-genetique-symptome/>
18. Férec C. La mucoviscidose - Du gène à la thérapeutique. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 1 juin 2021 [cité 13 nov 2023];37(6-7):618-24. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2021/06/msc200305/msc200305.html>
19. Férec C, Mercier B, Audrézet M. Les mutations de la mucoviscidose : du génotype au phénotype. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 1994 [cité 13 nov 2023];10(6-7):631. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/2679>
20. Bienvenu T. La mucoviscidose : les relations entre le génotype et le phénotype. *Archives de Pédiatrie* [Internet]. 1 sept 2003 [cité 13 nov 2023];10:S318-24. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X03900467>
21. Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Annales Nestlé* (Ed

- française) [Internet]. 2 avr 2007 [cité 21 sept 2023];64(3):101-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1159/000099043>
22. Beucher_trousseau2012.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/Beucher_trousseau2012.pdf
 23. rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf
 24. Bessaguet F, Desmoulière A. Le pancréas. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 juin 2021 [cité 13 nov 2023];60(607):55-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021001828>
 25. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. Pancreas [Internet]. nov 2015 [cité 13 nov 2023];44(8):1211-33. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00006676-201511000-00009>
 26. Physiopathologie et actualités de la prise en charge de la mucoviscidose | Dr Sylvie LEROY, Dr Johana PRADELLI [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-metabolismes-hormones-diabetes-nutrition/n-9-10-decembre-2017/physiopathologie-et-actualites-de-laprise-en-charge-de-la-mucoviscidose>
 27. Le diabète de la mucoviscidose [Internet]. Ajd. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/les-autres-types-de-diabete/le-diabete-de-la-mucoviscidose/>
 28. Masson E. EM-Consulte. [cité 13 nov 2023]. Le diabète de la mucoviscidose chez l'adulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/76432/le-diabete-de-la-mucoviscidose-chez-l-adulte>
 29. Mucoviscidose | Centre suisse du foie de l'enfant [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://csfe.hug.ch/mucoviscidose>
 30. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2023]. Un éclairage nouveau sur les atteintes du foie dans la mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2018/09/07/un-eclairage-nouveau-sur-les-atteintes-du-foie-dans-la-mucoviscidose-2528>
 31. Dreamstime [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Foie sain et cirrhose illustration de vecteur. Illustration du hépatique - 41302478. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-foie-sain-cirrhose-image41302478>
 32. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 14 nov 2023]. Adultes. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/acceder-votre-espace/patients-et-familles/vie-personnelle/adultes>
 33. ECFS-S10_-Ce_que_vous_aimeriez_savoir_sujets_actualite_en_physiotherapie-Oriane_BURGUN.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: https://muco-cfr.fr/downloads/congres/Vienne2023/ECFS-S10_-Ce_que_vous_aimeriez_savoir_sujets_actualite_en_physiotherapie-Oriane_BURGUN.pdf
 34. journee-scientifique-19-350-1276678000.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.grio.org/documents/page300/journee-scientifique-19-350-1276678000.pdf>
 35. Masson E. EM-Consulte. [cité 14 nov 2023]. La fragilité osseuse dans la mucoviscidose : quoi de neuf ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/292851/la-fragilite-osseuse-dans-la-mucoviscidose-quoi-de>
 36. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Mucoviscidose - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/mucoviscidose/mucoviscidose>
 37. Collège nationale des pédiatres universitaires - www.pedia-univ.fr [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Mucoviscidose chez l'enfant. Disponible sur: <https://www.pedia-univ.fr/deuxieme-cycle/referentiel/pneumologie-cardiologie/mucoviscidose-lenfant>

38. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 21 sept 2023]. La mucoviscidose - Problèmes de santé infantiles. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/la-mucoviscidose/la-mucoviscidose>
39. Villepreux L. Mucoviscidose et dépistage [Internet]. Ludocare. 2020 [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ludocare.com/mucoviscidose-et-depistage/>
40. Dépistage de la mucoviscidose et conseil génétique [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage>
41. Diagnostic et évolution de la mucoviscidose [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/mucoviscidose/diagnostic-evolution>
42. Masson E. EM-Consulte. [cité 17 nov 2023]. Sécrétion sudorale. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1533821/secretion-sudorale>
43. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 21 sept 2023]. Mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
44. pnds_2017_vf1.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
45. Cabrini G. Innovative Therapies for Cystic Fibrosis: The Road from Treatment to Cure. Mol Diagn Ther [Internet]. avr 2019 [cité 21 sept 2023];23(2):263-79. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40291-018-0372-6>
46. Modulateurs de CFTR [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-de-cftr>
47. Fiche info - KALYDECO 25 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65261329>
48. Fiche info - KALYDECO 50 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66701315>
49. Fiche info - KALYDECO 75 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66150577>
50. Fiche info - KALYDECO 75 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68381052#>
51. Fiche info - KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65036318>
52. Meddispar - 3400926606053 - KALYDECO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-FL-56/\(type\)/name/\(value\)/kalydeco/\(cip\)/3400926606053#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-FL-56/(type)/name/(value)/kalydeco/(cip)/3400926606053#nav-buttons)
53. Meddispar - 3400926606114 - KALYDECO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-B-56/\(type\)/name/\(value\)/kalydeco/\(cip\)/3400926606114#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-B-56/(type)/name/(value)/kalydeco/(cip)/3400926606114#nav-buttons)
54. Meddispar - 3400930040997 - KALYDECO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-50-B-56/\(type\)/name/\(value\)/kalydeco/\(cip\)/3400930040997#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-50-B-56/(type)/name/(value)/kalydeco/(cip)/3400930040997#nav-buttons)
55. Meddispar - 3400930041000 - KALYDECO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-75-B-56/\(type\)/name/\(value\)/kalydeco/\(cip\)/3400930041000#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-75-B-56/(type)/name/(value)/kalydeco/(cip)/3400930041000#nav-buttons)

56. Meddispar - 3400930159484 - KALYDECO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-B-28/\(type\)/name/\(value\)/kalydeco/\(cip\)/3400930159484#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-B-28/(type)/name/(value)/kalydeco/(cip)/3400930159484#nav-buttons)
57. Meddispar - 3400930195154 - KALYDECO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-25-B-56/\(type\)/name/\(value\)/kalydeco/\(cip\)/3400930195154#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-25-B-56/(type)/name/(value)/kalydeco/(cip)/3400930195154#nav-buttons)
58. Meddispar - 3400930220269 - KALYDECO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-75-B-28/\(type\)/name/\(value\)/kalydeco/\(cip\)/3400930220269#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-75-B-28/(type)/name/(value)/kalydeco/(cip)/3400930220269#nav-buttons)
59. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. KALYDECO 25 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-25-mg-gle-en-sachet-210141.html>
60. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. KALYDECO 50 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-50-mg-gle-en-sachet-164385.html>
61. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. KALYDECO 75 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-75-mg-gle-en-sachet-164386.html>
62. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. KALYDECO 75 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-75-mg-cp-pellic-219385.html>
63. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. KALYDECO 150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html>
64. Fiche info - ORKAMBI 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61962699>
65. Fiche info - ORKAMBI 100 mg/125 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65639871>
66. Fiche info - ORKAMBI 150 mg/188 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66209488>
67. Fiche info - ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66352529>
68. Meddispar - 3400930041017 - ORKAMBI [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-200-B-112/\(type\)/name/\(value\)/orka/\(cip\)/3400930041017#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-200-B-112/(type)/name/(value)/orka/(cip)/3400930041017#nav-buttons)
69. Meddispar - 3400930141403 - ORKAMBI [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-100-B-112/\(type\)/letter/\(value\)/O/\(cip\)/3400930141403#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-100-B-112/(type)/letter/(value)/O/(cip)/3400930141403#nav-buttons)
70. Meddispar - 3400930167441 - ORKAMBI [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-100-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/O/\(cip\)/3400930167441#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-100-B-56/(type)/letter/(value)/O/(cip)/3400930167441#nav-buttons)
71. Meddispar - 3400930167458 - ORKAMBI [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-150-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/O/\(cip\)/3400930167458#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-150-B-56/(type)/letter/(value)/O/(cip)/3400930167458#nav-buttons)
72. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. ORKAMBI 100 mg/125 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-100-mg-125-mg-gle-en-sachet-208430.html>
73. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. ORKAMBI 150 mg/188 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-150-mg-188-mg-gle-en-sachet-208431.html>
74. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. ORKAMBI 100 mg/125 mg cp pellic. Disponible sur:

- <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-100-mg-125-mg-cp-pellic-188627.html>
75. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-200-mg-125-mg-cp-pellic-164556.html>
76. Fiche info - SYMKEVI 50 mg/75 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62984481>
77. Fiche info - SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66848831>
78. Meddispar - 3400930157848 - SYMKEVI [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/SYMKEVI-100-B-28/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400930157848#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/SYMKEVI-100-B-28/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400930157848#nav-buttons)
79. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. SYMKEVI 50 mg/75 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/symkevi-50-mg-75-mg-cp-pellic-219418.html>
80. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. SYMKEVI 100 mg/150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/symkevi-100-mg-150-mg-cp-pellic-196590.html>
81. Fiche info - KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69275098>
82. Fiche info - KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67875361>
83. Meddispar - 3400930211380 - KAFTRIO [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/KAFTRIO-100-mg-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/K/\(cip\)/3400930211380#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/KAFTRIO-100-mg-B-56/(type)/letter/(value)/K/(cip)/3400930211380#nav-buttons)
84. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kaftrio-37-5-mg-25-mg-50-mg-cp-pellic-233392.html>
85. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2023]. KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-cp-pellic-215740.html>
86. 2002-mucovisc-pneumo-infectio-court.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2002-mucovisc-pneumo-infectio-court.pdf>
87. Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf
88. Masson E. EM-Consulte. [cité 21 sept 2023]. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. II. Stratégie antibiotique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/6748/l-antibiotherapie-dans-la-mucoviscidose-ii-strateg>
89. CLAMOXYL 1 g cp dispers - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/clamoxyl_1_g_cp_dispers-4002.html
90. AUGMENTIN 1 g/125 mg pdre p susp buv - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/augmentin_1_g_125_mg_pdre_p_susp_buv-1730.html
91. ORELOX 100 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/orelox_100_mg_cp_pellic-12381.html
92. OROKEN 200 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/oroken_200_mg_cp_pellic-12410.html
93. ZINNAT 250 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/zinnat_250_mg_cp_pellic-18105.html
94. FUCIDINE 250 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur:

- https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/fucidine_250_mg_cp_pellic-7199.html
95. RIFADINE 300 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/rifadine_300_mg_gel-14476.html
96. PYOSTACINE 500 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/pyostacine_500_mg_cp_pellic-14052.html
97. VANCOMYCINE VIATRIS 1000 mg pdre p sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/vancomycine_viatris_1000_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-17252.html
98. TARGOCID 400 mg pdre/sol p sol inj/p per ou sol buv - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/targocid_400_mg_pdre_sol_p_sol_inj_p_per_ou_sol_buv-16010.html
99. ZYVOXID 600 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/zyvoxid_600_mg_cp_pellic-18711.html
100. ORBENINE 500 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/orbenine_500_mg_gel-12374.html
101. MYNOCINE 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/mynocine_100_mg_gel-11407.html
102. FORTUM 2 g pdre p sol inj/p perf IV - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/fortum_2_g_pdre_p_sol_inj_p_perf_iv-7120.html
103. NEBCINE 100 mg sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/nebcine_100_mg_sol_inj-18371.html
104. CIFLOX 500 mg cp pellic séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/ciflox_500_mg_cp_pellic_sec-3824.html
105. COLISTIMETHATE SODIQUE AMDIPHARM 1 000 000 UI pdre/solv p sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/colistimethate_sodique_amdipharm_1_000_000_ui_pdre_solv_p_sol_inj-246044.html
106. TOBI PODHALER 28 mg pdre p inhal en gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/tobi_podhaler_28_mg_pdre_p_inhal_en_gel-109276.html
107. AZITHROMYCINE BGR 250 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/azithromycine_bgr_250_mg_cp_pellic-232581.html
108. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Aspergillose - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-fongiques/aspergillose>
109. SPORANOX 100 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/sporanox_100_mg_gel-15487.html
110. VFEND 200 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/vfend_200_mg_cp_pellic-19822.html
111. NOXAFIL 100 mg cp gastrorésis - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/noxafil_100_mg_cp_gastroresis-142219.html
112. CORTANCYL 20 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/cortancyl_20_mg_cp_sec-4500.html
113. SOLUPRED 20 mg cp orodispers - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023].

- Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/solupred_20_mg_cp_orodispers-15221.html
114. SOLUMEDROL 40 mg/2 ml lyoph/sol p us parentér - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/solumedrol_40_mg_2_ml_lyoph_sol_p_us_parenter-15188.html
115. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 24 nov 2023]. Infection et inflammation. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/guerir-demain/thematiques-de-recherche/infection-et-inflammation>
116. Les médicaments du traitement de fond de l'asthme - VIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/medicaments-fond.html>
117. APMnews - L'ibuprofène ralentit l'atteinte pulmonaire associée à la mucoviscidose [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/171971/l-ibuprofene-ralentit-l-atteinte-pulmonaire-associee-a-la-mucoviscidose>
118. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2007 [cité 25 nov 2023];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001505.pub2/full/fr>
119. SALBUTAMOL TEVA 100 µg/dose susp p inhal en flacon pressurisé - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/salbutamol_teva_100_g_dose_susp_p_inhal_en_flacon_pressurise-91416.html
120. BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose pdre p inhal - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/bricanyl_turbuhaler_500_g_dose_pdre_p_inhal-2495.html
121. VIDAL [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Les traitements de la crise d'asthme. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/traitements-crise.html>
122. FORMOTEROL BIOGARAN 12 µg pdre p inhal en gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/formoterol_biogaran_12_g_pdre_p_inhal_en_gel-165417.html
123. SEREVENT 25 µg susp p inhal bucc en flacon pressurisé - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/serevent_25_g_susp_p_inhal_bucc_en_flacon_pressurise-14992.html
124. pulmozyme_pm_f.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://assets.roche.com/f/173850/x/ddb877f933/pulmozyme_pm_f.pdf
125. Mucoviscidose : quel traitement ? [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/mucoviscidose/traitement>
126. La place de la kinésithérapie dans la prise en charge de la mucoviscidose [Internet]. Ordre des masseurs-kinésithérapeutes. 2019 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ordremk.fr/actualites/patients/la-place-de-la-kinesitherapie-dans-la-prise-en-charge-de-la-mucoviscidose/>
127. Livret_Accueil_Bichat.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://www.chirvtt.fr/carnets/Livret_Accueil_Bichat.pdf
128. Association Muco [Internet]. 2023 [cité 27 nov 2023]. Transplantation pulmonaire. Disponible sur: <https://www.muco.be/fr/cest-quoi-la-muco/traitement/la-greffe/>
129. Renaud-Picard B, Tissot A, Burgel PR, Grenet D, de Miranda S, Coiffard B. Transplantation pulmonaire pour mucoviscidose et autres bronchectasies. Revue des Maladies Respiratoires [Internet]. 1 mars 2023 [cité 27 nov 2023];40:e33-41. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842522004685>
130. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Acétylcystéine : substance active à effet thérapeutique.

- Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acetylcysteine-148.html>
131. FMC-HGE [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Colite à Clostridium difficile quelle prise en charge en 2019 ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/colite-a-clostridium-difficile-quelle-prise-en-charge-en-2019/>
132. CT-18671_DIFICLIR_PIC_EI_AvisDef_CT18670&18671.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18671_DIFICLIR_PIC_EI_AvisDef_CT18670&18671.pdf
133. CT-15581_GASTROGRAFINE_PIS_RI_Avis2_CT15581.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15581_GASTROGRAFINE_PIS_RI_Avis2_CT15581.pdf
134. Recherche : creon - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recherche.html?q=creon>
135. Recherche : eurobiol - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recherche.html?q=eurobiol>
136. A 313 50 000 UI caps molle - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/a_313_50_000_ui_caps_molle-1.html
137. ADRIGYL 10 000 UI/ml sol buv en gouttes - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/adrigyl_10_000_ui_ml_sol_buv_en_gouttes-17127.html
138. TOCO 500 mg caps molle - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/toco_500_mg_caps_molle-16532.html
139. VITAMINE K1 CHEPLAPHARM 10 mg/1 ml sol buv/inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/vitamine_k1_cheplapharm_10_mg_1_ml_sol_buv_inj-192583.html
140. DEKAS ESSENTIAL caps - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/parapharmacie/dekas_essential_caps-235754.html
141. DEKAS PLUS caps - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/parapharmacie/dekas_plus_caps-235753.html
142. DEKAS PLUS cp à croquer - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/parapharmacie/dekas_plus_cp_a_croquer-235752.html
143. DEKAS PLUS LIQUIDE nutriment - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/parapharmacie/dekas_plus_liquide_nutriment-235755.html
144. dekas_plus_19_octobre_2021_6583_avis.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/dekas_plus_19_octobre_2021_6583_avis.pdf
145. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Résultats de recherche pour. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche.html>
146. GUIRAUDM. Fichier PDF. [cité 27 nov 2023]. Fichier PDF tableau_12_insulines_2(1).pdf. Disponible sur: <https://www.fichier-pdf.fr/2018/09/01/tableau12insulines21/>
147. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Acide ursodésoxycholique : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-ursodesoxycholique-128.html>
148. Recommandations nutritionnelles pour les enfants ayant la mucoviscidose [Internet]. G.F.H.G.N.P. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.gfhgnp.org/recommandations-et-documents/recommandations-nutritionnelles-enfants-ayant-mucoviscidose/>
149. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Calcium : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/calcium-724.html>

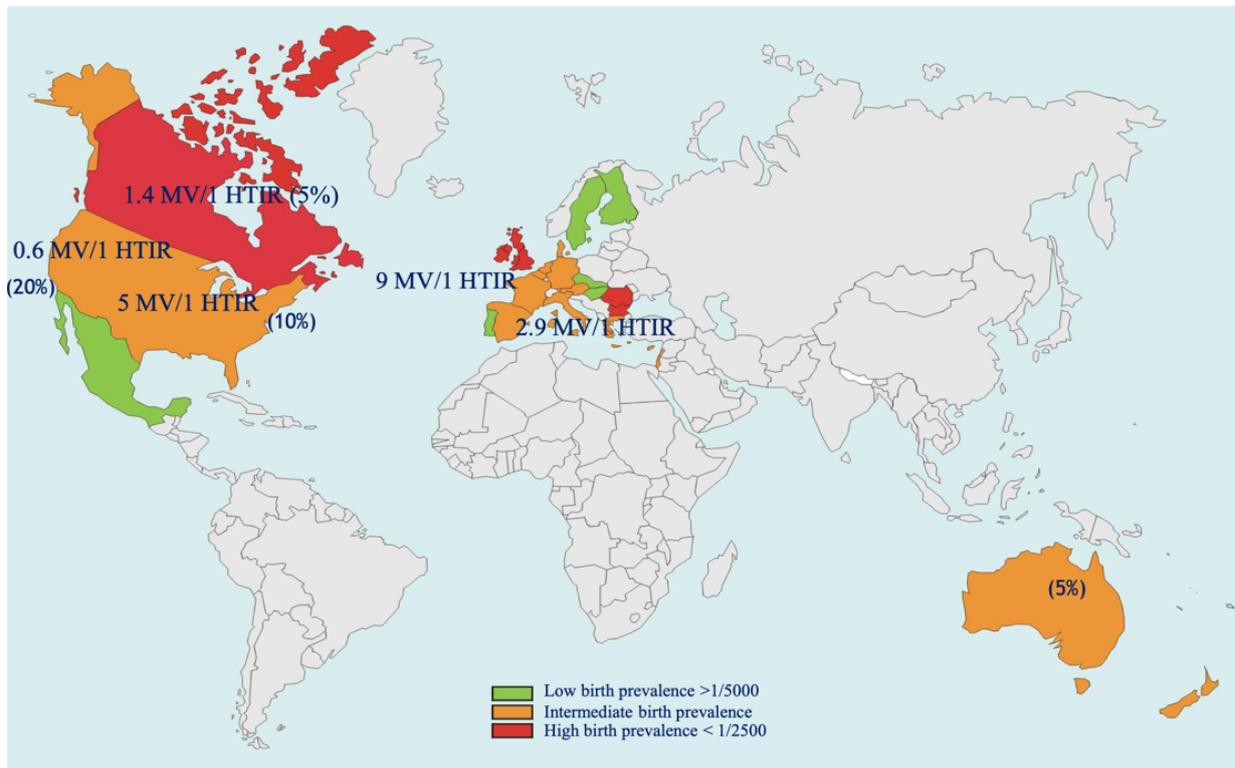
150. Les médicaments de l'ostéoporose - VIDAL [Internet]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose/medicament.html>
151. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. Archives de Pédiatrie [Internet]. 1 mai 2012 [cité 3 déc 2023];19:S36-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X12711089>
152. carte_postale_vaccination_2023.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/carte_postale_vaccination_2023.pdf
153. Basset T. Mucoviscidose et vaccination [Internet]. Ludocare. 2020 [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ludocare.com/mucoviscidose-et-vaccination/>
154. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
155. Mucoviscidose - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-mucoviscidose-2092->
156. etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf
157. Le conducteur : définition et utilisation [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/index.php/generalites/le-conducteur-definition-et-utilisation>
158. Outils classés par thèmes [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/index.php/referentiels-et-outils/outils-classes-par-themes>
159. Evaluer, c'est quoi ? [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/index.php/generalites/evaluer-c-est-quoi>
160. TraductionISAM-ERS2011_1_1.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/06/TraductionISAM-ERS2011_1_1.pdf
161. 35-presentation-vecellio.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pneumologie/documents/35-presentation-vecellio.pdf>
162. 5126.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5126.pdf
163. Coste G. Médicaments utilisés pour la nébulisation. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 sept 2019 [cité 5 déc 2023];58(588):46-51. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370019303209>
164. Lahzami S, Nicod LP. Thérapies inhalées dans la mucoviscidose. Rev Med Suisse [Internet]. 23 nov 2011 [cité 5 déc 2023];318(42):2285-8. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-318/therapies-inhalees-dans-la-mucoviscidose>
165. 20220422-V2-Fiche-Nebulisation.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2022/02/20220422-V2-Fiche-Nebulisation.pdf>
166. cepp_-_470_et_490_systemes_de_nebulisation_pour_aerosoltherapie.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp_-_470_et_490_systemes_de_nebulisation_pour_aerosoltherapie.pdf
167. expair_sante_en_savoir_plus_aerosoltherapie.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur: http://expair-sante.fr/documents/expair_sante_en_savoir_plus_aerosoltherapie.pdf
168. Durupt DS. Interactions médicamenteuses dans la mucoviscidose, comment s'en sort-on ?
169. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Vaincre la Mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/>

170. Association Grégory Lemarchal [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Ensemble contre la mucoviscidose - Association Gregory Lemarchal. Disponible sur: <https://www.association-gregorylemarchal.org/>
171. emul [Internet]. [cité 8 déc 2023]. mucoviscidose en limousin. Disponible sur: <http://emul.jimdofree.com/>
172. Aquirespi [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://aquirespi.fr/index.php>
173. Mucovie [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Accueil. Disponible sur: <https://mucovie.com/>
174. ABCMucO [Internet]. [cité 8 déc 2023]. ABCMucO - Mucoviscidose Toulouse - Occitanie. Disponible sur: <https://www.abcmuco.com>

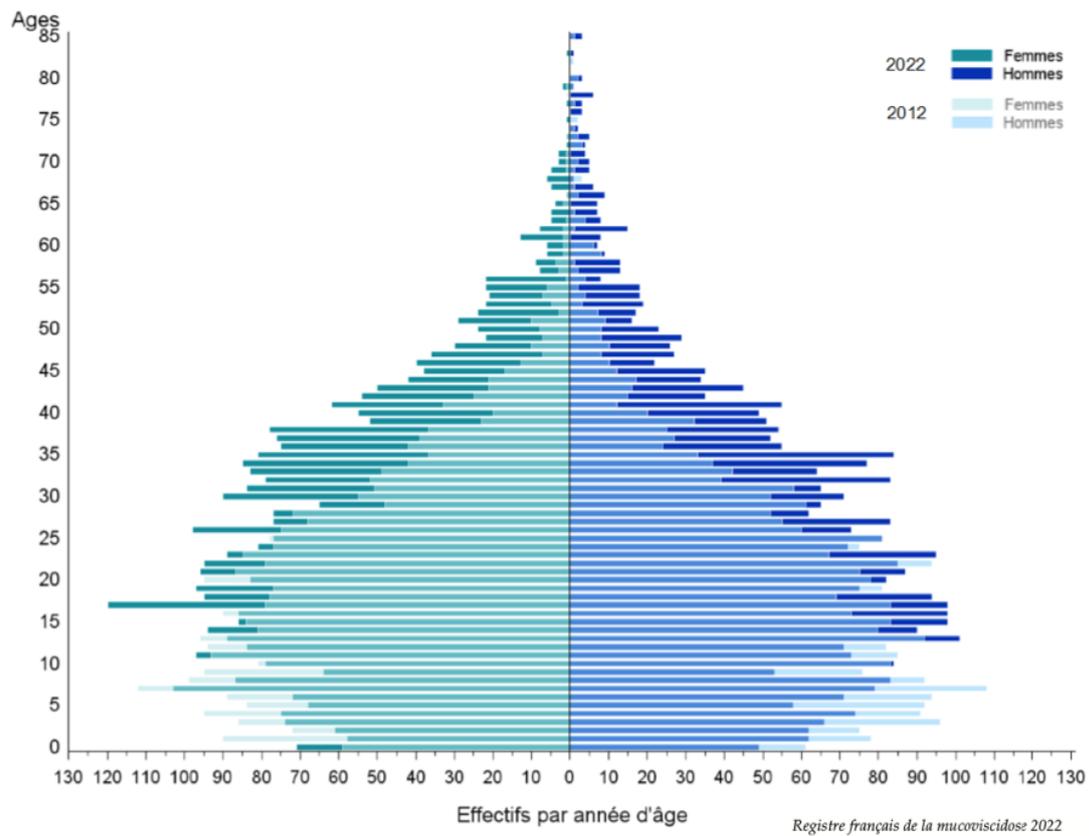
Annexes

Annexe 1. Taux d'incidence annuelle mondiale de la mucoviscidose, exprimé en nombre de naissances d'enfants sains pour une naissance d'enfant atteint. Données de l'OMS.	115
Annexe 2. Personnes malades de la mucoviscidose selon l'âge et le sexe.....	116
Annexe 3. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants).....	117
Annexe 4. Tableau contenant les 40 mutations les plus fréquentes en France en 2022.	118
Annexe 5. Diversité de la fréquence des principales mutations dans la population française.....	119
Annexe 6. Les compétences d'autosoins.....	120
Annexe 7. Les compétences d'adaptation.....	121
Annexe 8. Exemple de conducteur d'une séance d'ETP.....	122
Annexe 9. Mélanges de deux médicaments à nébuliser.....	123

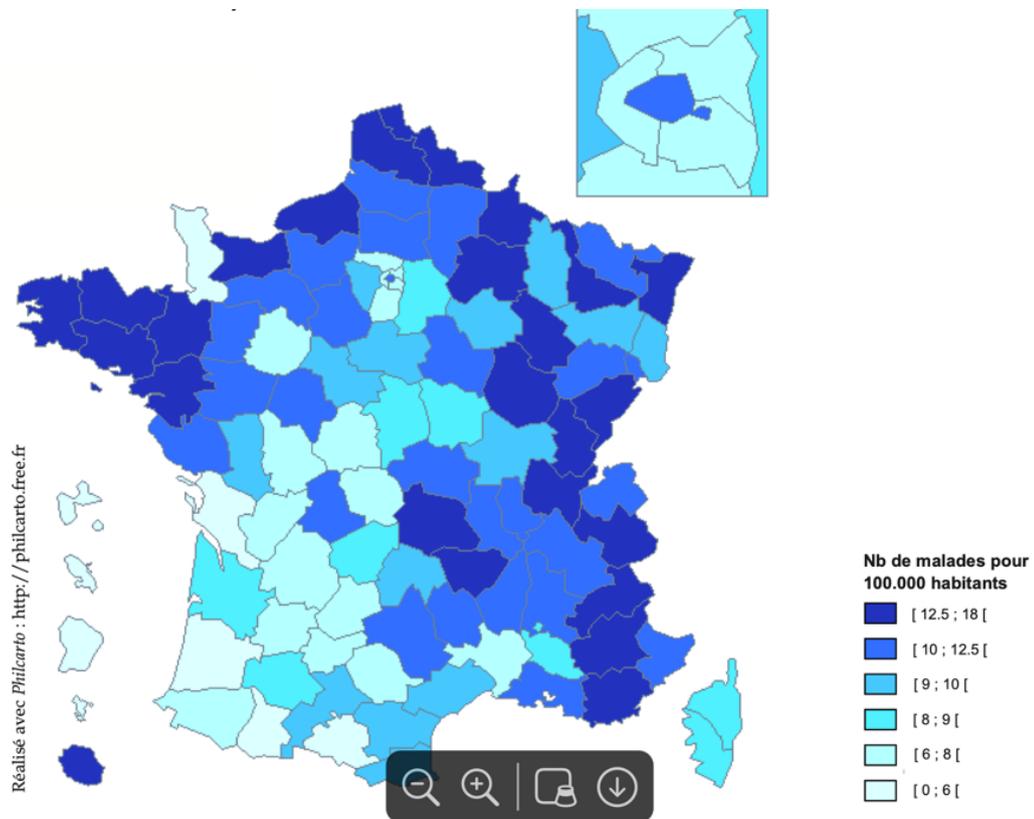
Annexe 1. Taux d'incidence annuelle mondiale de la mucoviscidose, exprimé en nombre de naissances d'enfants sains pour une naissance d'enfant atteint. Données de l'OMS. (6)



Annexe 2. Personnes malades de la mucoviscidose selon l'âge et le sexe. (7)



Annexe 3. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants). (7)



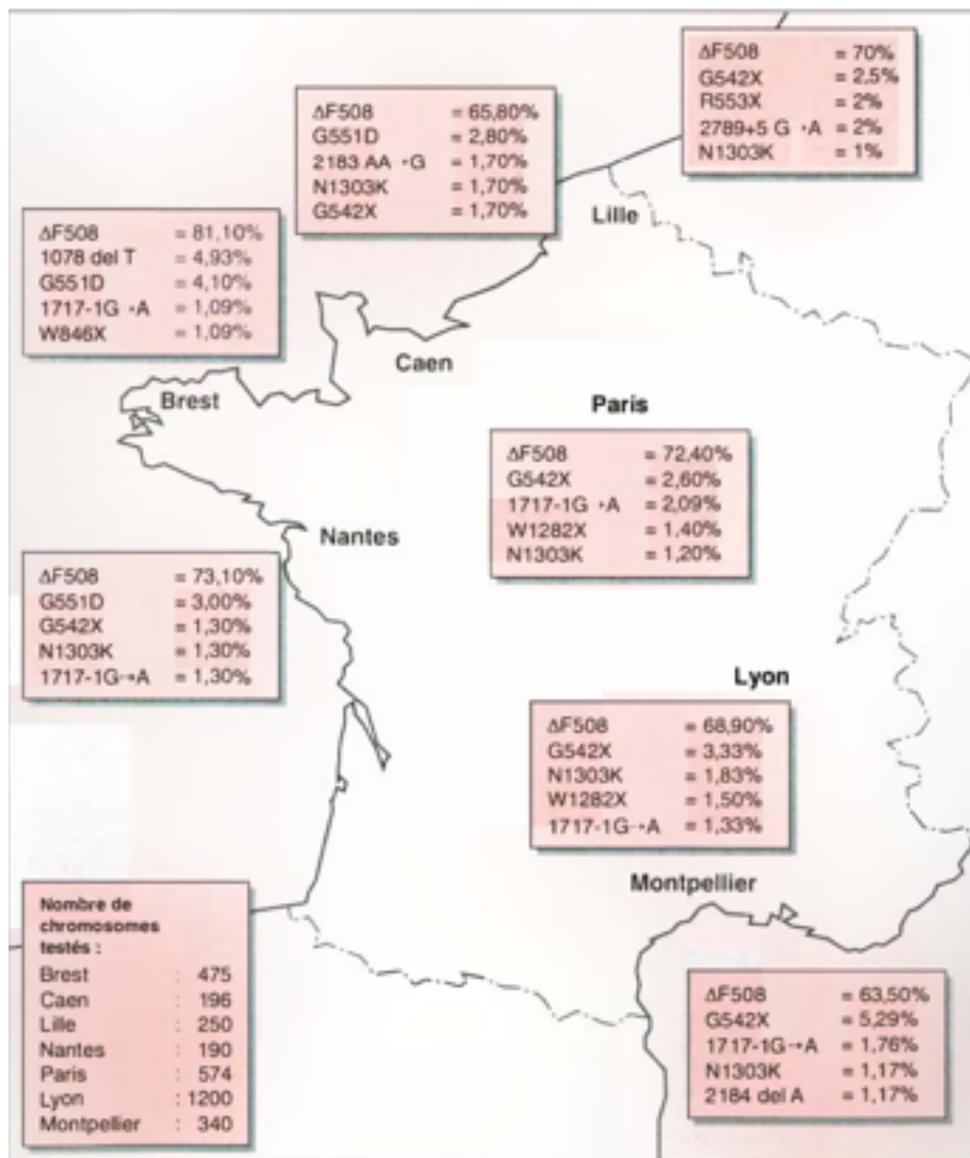
Registre français de la mucoviscidose 2019

**Annexe 4. Tableau contenant les 40 mutations les plus fréquentes en France en 2022.
(7)**

Mutations	Nombre de patients *	Proportion (en%)
F508del	6297	83.2
G542X	415	5.5
N1303K	322	4.3
2789+5G>A	198	2.6
1717-1G>A	162	2.1
G551D	133	1.8
R117H	133	1.8
R553X	126	1.7
W1282X	116	1.5
L206W	114	1.5
3849+10kbC>T	110	1.5
I507del	95	1.3
3272-26A>G	90	1.2
D1152H	89	1.2
711+1G>T	84	1.1
Y122X	78	1.0
2183AA>G	73	1.0
R347P	73	1.0
3120+1G>A	66	0.9
R1162X	60	0.8
R334W	55	0.7
Y1092X	54	0.7
A455E	53	0.7
G85E	53	0.7
R347H	53	0.7
3659delC	48	0.6
1078delT	45	0.6
S945L	45	0.6
1811+1.6kbA>G	36	0.5
394delTT	36	0.5
621+1G>T	34	0.4
E60X	34	0.4
R1066C	33	0.4
W846X	33	0.4
1677delTA	28	0.4
E585X	26	0.3
L997F	26	0.3
S1251N	25	0.3
Q220X	24	0.3
G576A	22	0.3

Registre français de la mucoviscidose 2022

Annexe 5. Diversité de la fréquence des principales mutations dans la population française. (19)



Annexe 6. Les compétences d'autosoins. (156)

Les compétences d'autosoins

- ▶ Soulager les symptômes.
- ▶ Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.
- ▶ Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.
- ▶ Réaliser des gestes techniques et des soins.
- ▶ Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- ▶ Prévenir des complications évitables.
- ▶ Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- ▶ Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Annexe 7. Les compétences d'adaptation. (156)

Les compétences d'adaptation

- ▶ Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- ▶ Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- ▶ Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- ▶ Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- ▶ Prendre des décisions et résoudre un problème.
- ▶ Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- ▶ S'observer, s'évaluer et se renforcer.

Annexe 8. Exemple de conducteur d'une séance d'ETP. (157)

GËTHEM : GROUPE DE TRAVAIL ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ET MUCOVISCIDOSE

OBJECTIFS : REPÉRER LES SIGNES D'ALERTE D'UNE EXACERBATION RESPIRATOIRE
RÉAGIR FACE À DES SIGNES D'EXACERBATION



Public visé : Parents d'enfants (à partir de 6 mois), parents avec leur enfant (à partir de 8 ans), adolescents, adultes

Conditions de l'éducation : individuelle

Nombre de soignants-éducateurs : 1

Durée prévue de la séance : 30 minutes

Matériel à prévoir : Plan d'Action prérempli et validé par l'équipe médicale du CRCM, post it, surligneurs.

Lien pour télécharger la fiche Plan d'Action réactualisée par le Gethem : www.centre-referance-muco-nantes.fr, rubrique Missions : Expertise/éducation thérapeutique/séances d'éducation

Recommandations pédagogiques générales

Avant de commencer

- Accueillir les parents et se présenter
- Rappeler aux parents que la séance est organisée en fonction des résultats du diagnostic éducatif et du contrat élaboré avec lui
- Informer les parents du déroulement et de la durée de la séance

Pendant la séance

- Partir systématiquement des connaissances du patient
- Valoriser ce que sait le patient au cours de la séance

À la fin de la séance

- Demander aux parents comment ils vont s'organiser pour le faire chez eux
- Les encourager à montrer à leur entourage ce qu'ils ont fait pendant la séance
- Conserver dans le dossier d'éducation les résultats de l'évaluation

DURÉE	ACTIVITÉ SOIGNANT	ACTIVITÉ PATIENT	TECHNIQUE D'APPRENTISSAGE	ÉVALUATION (outils & critères)
5 mn	1- Demande au patient (aux parents) de raconter l'histoire et la chronologie d'une de ses exacerbations (de son enfant). Accompagne si nécessaire le raisonnement par un questionnement adapté 2- Note les signes verbalisés sur des post it (1 signe par post it) 3- Propose de classer les différents signes selon la gravité 4- Présente le plan d'action, et demande au patient (parents), de comparer les signes du plan d'action avec ceux qu'il a exprimé et classés	1- Donne les signes en raisonnant à voix haute 2- Discute, complète et valide les signes notés par le soignant 3- Classe les signes (post it) selon la gravité 4- Discute les similitudes et les différences, et rajoute les signes qui lui sont propres	Raisonnement à voix haute et mise en situation De type métaplan®	À la fin de la séance : Reconnaît ses propres signes d'exacerbation et identifie correctement les signes graves Établit un lien correct entre les signes et la conduite à tenir

OBJECTIFS : REPÉRER LES SIGNES D'ALERTE D'UNE EXACERBATION RESPIRATOIRE RÉAGIR FACE À DES SIGNES D'EXACERBATION

DURÉE	ACTIVITÉ SOIGNANT	ACTIVITÉ PATIENT	TECHNIQUE D'APPRENTISSAGE	ÉVALUATION (outils & critères)
15 mn	5- Selon l'expérience du patient (ou des parents) fait une lecture accompagnée sur la conduite à tenir face aux signes ou demande d'expliquer ce qu'il ferait en présence des signes selon leur gravité 6. Remet le Plan d'Action (PA) nominatif daté du jour et garde un exemplaire dans le dossier	5- Selon son expérience, exprime les actions qu'il entreprend	Raisonnement à voix haute	Réponses attendues : Interroger sur : <ul style="list-style-type: none"> ● les conditions d'application du plan d'action (utilisation, accessibilité, explication à son entourage...) ● l'intérêt de l'utilisation de ce plan d'action en référence à la situation antérieure (sans plan d'action)

Sandra MAZET | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2024
Licence CC BY-NC-ND 3.0

122

Annexe 9. Mélanges de deux médicaments à nébuliser. (165)

Classes pharmacologiques	Particularités	Nébuliseurs recommandés	Principe Actif (PRINCEPS*)	Salbutamol	Terbutaline	Ipratropium	Budésonide	Béclométhasone	Pentamidine	Colimycine	Aztréonam	Amikacine liposomale	Tobramycine	Dornase alfa	Iloprost	GOMENOL*	Eau PPI	NaCl 0,9%
Bronchodilatateurs	PRS	NP ou NU	Salbutamol (VENTOLINE®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	PRS	NP ou NU	Terbutaline (BRICANYL®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	PRS	NP ou NU	Ipratropium (ATROVENT®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Corticoïdes	TP	NP	Budésonide (PULMICORT®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	TP	Pas de NU	Béclométhasone (BECLOSPIN®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Anti-infectieux	TP	NP ou NU	Pentamidine (PENTACARINAT®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	PH	NP (PARI LC STAR)	Colistiméthate Sodique (COLISTINE®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	PRS + PH	NTV (Nébuliseur Altera)	Aztréonam (CAYSTON®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	PH	Nébuliseur Lumira	Amikacine liposomale (ARIKAYCE®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	PIH	NP	Tobramycine (TOBI®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Enzyme	PIH	NP, pas de NU	Dornase alfa (PULMOZYME®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Analogue prostacycline	PRS + PH	ND	Iloprost (VENTAVIS®)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Indication ORL	OTC	NP ou NU	GOMENOL*	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			Eau PPI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
			NaCl 0,9%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Légende

PRS : Prescription Réservee à certains Spécialistes
 TP : Tout Prescripteur
 PH : Prescription Hospitalière
 PIH : Prescription Initiale Hospitalière
 OTC : « over the counter » (produits disponibles sans ordonnance)

NP : Nébuliseur Pneumatique
 NU : Nébuliseur Ultrasonique
 NTV : Nébuliseur à Tamis Vibrant

■ Incompatibles
 ■ Compatibles sous condition
 ■ Compatibles
 ■ Pas d'informations fiables

* Compatibilités trouvées pour les formulations sans métabisulfite de sodium

** Compatibles seulement pour les formes sans conservateurs

Serment De Galien

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

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

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

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

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

La mucoviscidose, les traitements et la prise en charge à l'officine.

La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif. Elle est due à des mutations du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) qui code pour la protéine CFTR. La protéine CFTR altérée n'exerce plus son rôle d'échangeur d'ions chlorures et ce déséquilibre entraîne un échange anormal d'ions sodiums et potassiums entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Cela provoque une déshydratation et donc un épaississement du mucus. Le mucus stagne et provoque de multiples atteintes dans l'organisme : pulmonaires, pancréatiques, hépatiques, biliaires, intestinales, génitales, osseuses... Les atteintes varient d'un patient à l'autre en fonction des mutations et sont soulagées par l'utilisation de traitements symptomatiques. Les traitements permettant de rétablir l'activité de la protéine CFTR et de rendre le mucus plus fluide sont les modulateurs de CFTR. Ces traitements permettent d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients mais aussi d'augmenter l'espérance de vie. L'ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) est indispensable pour mettre le patient au centre du parcours de soin et de le rendre plus autonome. Les pharmaciens sont très peu impliqués dans cet ETP par manque de connaissances sur la pathologie et les traitements alors qu'ils sont un atout majeur dans la délivrance et le bon suivi des traitements. Une fiche pharmacien est proposée regroupant des informations scientifiques de bases nécessaires sur la mucoviscidose. Cet outil permet de prendre connaissance des différents aspects de la mucoviscidose, ce qui permet de créer un échange et un lien avec les patients au comptoir. Une fiche informative est aussi proposée pour les patients ou pour toute personne susceptible d'être intéressée par cette pathologie regroupant les informations simplifiées sur la mucoviscidose et des conseils.

Mots-clés : mucoviscidose, CFTR, modulateurs de CFTR, ETP, fiche pharmacien et patient.

Cystic fibrosis, treatments and care.

Cystic fibrosis is a hereditary genetic disease. It is transmitted in an autosomal recessive mode. It's caused by mutations in the CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) gene, which codes for the CFTR protein. The altered CFTR protein no longer performs its role as a chloride ion exchanger, and this imbalance leads to an abnormal exchange of sodium and potassium ions between the inside and outside of the cells. This leads to dehydration and therefore thickening of the mucus. The mucus stagnates and causes a wide range of disorders in the body: pulmonary, pancreatic, hepatic, biliary, intestinal, genital and bone disorders... The symptoms vary from one patient to another, depending on the mutation, and are alleviated by symptomatic treatments. The treatments that restore CFTR protein activity and make mucus more fluid are CFTR modulators. These treatments help to improve patients' symptoms and quality of life, as well as increasing life expectancy. TPE (Therapeutic Patient Education) is essential to put patients at the center of their care and make them more autonomous. Pharmacists are little involved in this TPE because of their lack of knowledge about the disease and treatments, even though they are a major asset in the delivery and proper monitoring of treatments. A pharmacist's fact sheet is available, containing information about the disease and its treatment. This tool allows patients to learn about the different aspects of cystic fibrosis, creating a link and an exchange with patients at the counter. An information sheet is also available for patients or anyone who might be interested in this disease, containing simplified information on cystic fibrosis and advice.

Keywords : cystic fibrosis, CFTR, CFTR modulators, TPE, pharmacist and patient sheet.

