

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2022

THESE 2022/TOU3/2034

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

DELATTRE Julie

L'ETAT DES LIEUX DES TRAITEMENTS DE LA MUCOVISCIDOSE EN 2021

17 juin 2022

Directeur de thèse : Docteur DOUIN Victorine

**JURY**

Président : Professeur COUDERC Bettina

1er assesseur : Docteur DOUIN Victorine

2ème assesseur : Docteur SORLI Sonia Caroline

3<sup>ème</sup> assesseur : Docteur CHAMBAULT Rémy

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 4 avril 2022**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

## Remerciements

A mon président de jury, Mme Bettina COUDERC, pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

A mon directeur de thèse, Mme Victorine DOUIN, pour votre disponibilité et votre implication. Je vous suis très reconnaissante pour tous les conseils et l'aide que vous m'avez apporté.

Aux membres du jury, Mme Sonia Caroline SORLI et Mr Rémy CHAMBAULT pour m'avoir accompagné et pour vos conseils.

Au Dr Marlène MURRIS pour m'avoir permis d'assister à des consultations de patients atteint de mucoviscidose et pour votre bienveillance.

A toute ma famille, notamment mes parents, mes beaux-parents, ma grand-mère maternelle, mon frère et mes sœurs, qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de mes études.

A Quentin, merci pour ton amour quotidien.

A mes amis d'enfance Cécile, Adrien, Alvin et surtout Jean, pour qui j'ai eu l'envie de rédiger cette thèse, afin d'acquérir plus de connaissances et de pouvoir sensibiliser plus de personnes sur la mucoviscidose.

A ma meilleure amie, Elodie pour toutes ces années où tu étais présente dans ma vie.

A tous mes amis de la faculté : Chloé, Marie, Agathe Bacrot, Agathe Barret, ceux de la série B, mon binôme Jordan, Aurélien, Mylan, Yoan, Fabien, Guillaume et tous les autres.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Françoy, la pharmacie Metro Ranguel et la pharmacie Victor Hugo, pour toute l'expérience que vous m'avez apportée.

# Table des matières

Remerciements .....	5
Liste des figures .....	10
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations.....	12
Introduction.....	13
1 Généralité sur la mucoviscidose .....	14
1.1 Epidémiologie .....	14
1.2 Physiopathologie .....	14
1.2.1 Le gène CFTR .....	14
1.2.2 La protéine CFTR .....	14
1.3 Classification fonctionnelle des mutations du gène CFTR.....	16
1.3.1 Génotype et sévérité phénotypique de la maladie.....	18
1.4 Mode de transmission .....	18
1.5 Diagnostic .....	19
1.5.1 Diagnostic à la naissance.....	19
1.5.2 Diagnostic prénatal .....	21
1.5.3 Diagnostic pré-implantatoire .....	21
1.6 Aspects cliniques de la maladie.....	21
1.6.1 Atteinte pulmonaire .....	22
1.6.2 Atteinte ORL .....	24
1.6.3 Atteinte digestive .....	24
1.6.4 Autres atteintes.....	27

2	Traitements symptomatiques contre la mucoviscidose.....	28
2.1	Prise en charge multidisciplinaire – CRCM.....	28
2.2	Prise en charge de l’insuffisance respiratoire .....	29
2.2.1	Kinésithérapie respiratoire.....	29
2.2.2	Aérosolthérapie.....	30
2.2.3	Bronchodilatateurs.....	32
2.2.4	Corticothérapie/AINS .....	34
2.2.5	Antibiothérapie .....	34
2.2.6	Antifongique.....	40
2.2.7	Antiviraux .....	42
2.2.8	Oxygénothérapie.....	42
2.2.9	Greffe pulmonaire.....	43
2.3	Prise en charge de l’atteinte rhino-sinusienne.....	43
2.4	Prise en charge de l’atteinte digestive .....	44
2.4.1	Prise en charge de l’occlusion intestinale .....	44
2.4.2	Prise en charge de l’insuffisance pancréatique.....	45
2.4.3	Prise en charge de l’atteinte hépato-biliaire.....	45
2.5	Prise en charge de l’atteinte nutritionnelle.....	46
2.6	Prise en charge préventive .....	47
2.6.1	Activité physique .....	47
2.6.2	Kinésithérapie musculo-squelettique .....	47
2.7	Vaccination .....	48
2.8	Education thérapeutique.....	48



3	Nouvelles thérapies contre la mucoviscidose .....	49
3.1	Traitements modulant la fonction CFTR.....	50
3.1.1	Les modulateurs de la protéine CFTR .....	50
3.1.2	Les agents de translectures.....	64
3.2	Thérapie génique.....	65
3.2.1	Thérapie ciblant les miARN .....	66
3.2.2	Système CRISPR/Cas9.....	68
3.2.3	Oligonucléotides anti-sens .....	69
3.3	Essais cliniques.....	72
3.3.1	Exemples d'essais cliniques en France.....	73
3.3.2	Exemples d'essais cliniques en Europe .....	75
3.3.3	Exemples d'essais cliniques dans le monde.....	78
	Conclusion .....	80
	Serment de Galien.....	81
	Références bibliographiques.....	82

## Liste des figures

Figure 1 : Structure de la protéine CFTR. [3] .....	15
Figure 2 : Classification des conséquences moléculaires des mutations du gène CFTR. [6] ...	17
Figure 3 : Schéma de la transmission génétique de la mucoviscidose. [7] .....	19
Figure 4 : Diagnostic de la mucoviscidose à partir du dosage de la TIR et de l'analyse génétique moléculaire : arbre décisionnel. [12] .....	20
Figure 5 : Les mutations CFTR et ses répercussions organiques. [7] .....	22
Figure 6 : Physiopathologie respiratoire de la mucoviscidose. [3] .....	23
Figure 7 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR provoquant la mucoviscidose et les stratégies thérapeutiques correspondantes. [44] .....	49
Figure 8 : Trafic intracellulaire de CFTR et cibles des nouvelles thérapies. [45] .....	50
Figure 9 : Stratégie thérapeutique dans les maladies à codons stop. [56] .....	65
Figure 10 : Schéma représentant les différentes approches d'inhibition d'un miARN. [57] ...	67
Figure 11 : Approches antisens pour la mucoviscidose. [59] .....	70
Figure 12 : Cartographie des différents pays du réseau Clinical Trials Network. [66] .....	76
Figure 13 : Cartographie des différents essais cliniques sur la mucoviscidose dans le monde.[69] .....	78

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau des caractéristiques du pulmozyme®. [27], [28] .....	31
Tableau 2 : Tableau des caractéristiques des bronchodilatateurs utilisés par un aérosol pneumatique. [28], [31]–[33].....	33
Tableau 3 : Posologies et modalités d’administration des principaux antibiotiques anti-P. aeruginosa dans la mucoviscidose. [13].....	37
Tableau 4 : Tableau des recommandations des apports en vitamines liposolubles. [39] .....	46
Tableau 5 : Recommandations posologiques de Kalydeco®. [47], [50] .....	52
Tableau 6 : Recommandations posologiques de Orkambi®. [47], [51].....	56
Tableau 7 : Recommandations posologiques de Symkevi®. [48].....	59
Tableau 8 : Recommandations posologiques de Kaftrio®. [53] .....	61

## Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Cyclic Adenosine Monophosphate

ARNm : ARN messenger

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

ECFS : European Cystic Fibrosis Society

ENaC : Epithelial Na Channel

EP : Extraits Pancréatiques

IV : Intraveineux

MABSC : Complexe Mycobacterium Abscessus

MAC : Complexe Mycobacterium Avium

MNT : Mycobactéries Non Tuberculeuses

OAS : Oligonucléotides Antisens

PA : Pseudomonas Aeruginosa

RhDNase : Désoxyribonucléase Recombinante humaine

SA : Staphylococcus Aureus

SAMR : Staphylocoque Aureus Résistant à la Methicilline

SAMS : Staphylocoque Aureus Sensible à la Methicilline

SOID : Syndrome d'Occlusion Intestinale Distale

TIR : Trypsine Immunoréactive

TSB : Target Site Blocker

VEMS : Volume Expiratoire Maximale Seconde

## Introduction

La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas a été découverte à la fin des années 1930 par Guido Fanconi. Le mot mucoviscidose provient de « mucus » et « visqueux » car cette maladie se caractérise par un épaissement des sécrétions au niveau de plusieurs organes, touchant principalement les fonctions respiratoires et digestives.

Dans la seconde moitié du XXe siècle, la mucoviscidose a été mieux diagnostiquée grâce aux travaux de Paul di Sant'Agnese qui ont mis en évidence un excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants malades. C'est pourquoi on parlait au Moyen âge de la malédiction « du baiser salé sur le front de l'enfant malade ». [1]

La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire. Elle est liée à une mutation du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Sa découverte en 1989 a permis une meilleure compréhension des mécanismes de cette maladie qui ont conduit à une avancée dans l'élaboration de nouveaux traitements ciblés. [2]

Il n'y a pas de traitement curatif à l'heure actuelle mais l'arrivée des premiers traitements modulateurs ciblant la protéine CFTR représente une approche plus spécifique de traitement de la maladie. D'autres thérapies visant à pallier les anomalies de la protéine CFTR sont à l'étude. [3]

Ce travail de thèse a pour but de réaliser un état des lieux des traitements de la mucoviscidose. Nous aborderons dans un premier temps les généralités sur cette maladie. Ensuite nous décrirons les différents traitements existants, en développant d'une part la prise en charge et les traitements symptomatiques. D'autre part, nous nous focaliserons sur les nouveaux traitements médicamenteux et les approches innovantes à poursuivre.

# 1 Généralité sur la mucoviscidose

## 1.1 Epidémiologie

En France, il y a environ 200 enfants atteints de mucoviscidose qui naissent chaque année. Elle est la plus fréquente des maladies génétiques dans les populations européennes. La France compterait 7300 patients porteurs de cette maladie.

L'espérance de vie moyenne d'un patient est passée de 5 ans dans les années 1960 à 45 ans aujourd'hui. Grâce au développement de nouveaux médicaments, l'espérance de vie va probablement augmenter dans les prochaines années.[4], [5]

## 1.2 Physiopathologie

### 1.2.1 Le gène CFTR

Le gène CFTR est responsable de la mucoviscidose. Il est situé sur le bras long du chromosome 7. Il est composé de vingt-sept exons s'étendant sur 180 kilobases. [6]

### 1.2.2 La protéine CFTR

Le gène CFTR code pour une protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés. Cette protéine, régulée par l'AMPc (Cyclic Adenosine Monophosphate), est constituée d'une zone hydrophobe formée de douze hélices réunies autour d'un canal chlorure et d'une zone hydrophile cytoplasmique permettant la liaison aux nucléotides, NBD (nucleotide-

binding domain) ainsi qu'un domaine R (regulator) comprenant plusieurs sites de phosphorylation. Elle appartient à la famille des transporteurs de l'adénosine triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC).

La protéine CFTR est un canal anionique localisé au pôle apical des cellules épithéliales pulmonaires et des glandes sous-muqueuses des voies respiratoires. Elle est également exprimée au niveau des cellules acineuses du pancréas exocrine, du tractus gastro-intestinal et des glandes sudoripares. [3], [6]

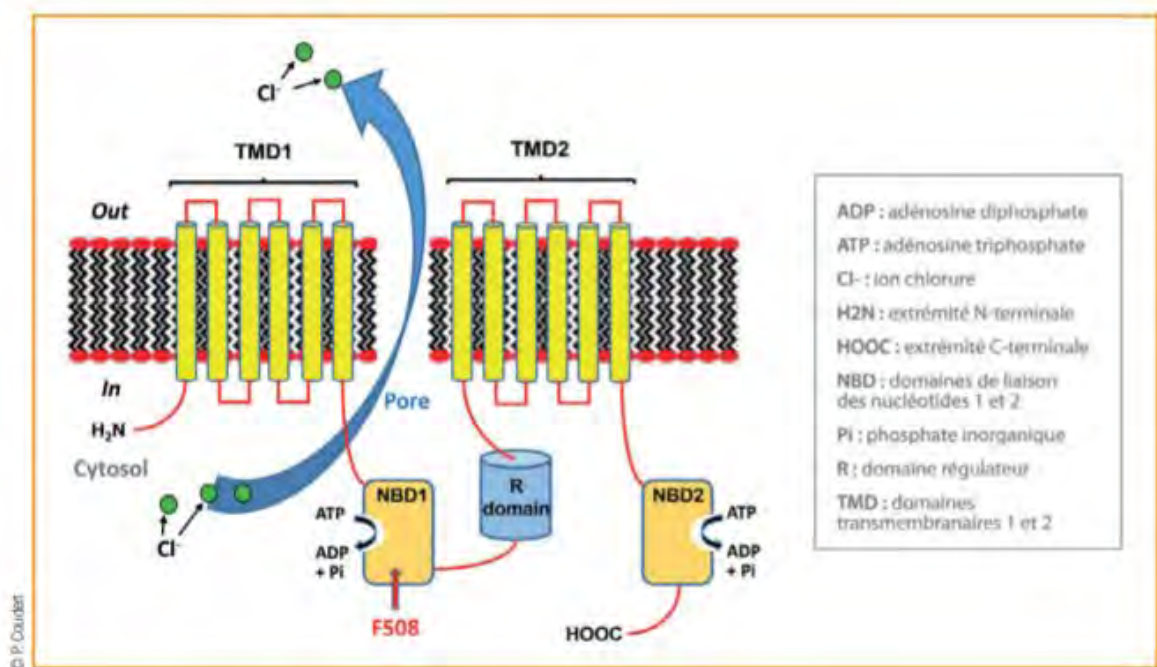


Figure 1 : Structure de la protéine CFTR. [3]

### 1.2.2.1 Le rôle de la protéine CFTR

La protéine CFTR a un rôle essentiel dans le transport des ions chlorures et des ions bicarbonates. L'ion bicarbonate joue un rôle important dans l'équilibre acido-basique en maintenant le pH physiologique à la surface des cellules épithéliales où le CFTR est exprimé.

Elle est également impliquée dans le contrôle de la réponse inflammatoire, la différenciation cellulaire et régule aussi d'autres canaux, comme le canal sodique *epithelial sodium channel* (ENaC).

L'inactivité du canal CFTR provoque une hyperactivité d'ENaC, entraînant un excès de réabsorption du sodium. Ainsi, il existe une concentration élevée de sodium dans le milieu intracellulaire qui affecte l'équilibre hydroélectrolytique, augmentant le mouvement des molécules d'eau vers le milieu intracellulaire. Par conséquent, une déshydratation de la surface épithéliale se produit.

La protéine CFTR joue un rôle clé dans la régulation du volume, de la viscosité du mucus, de la concentration et du pH du liquide qui recouvre la surface des voies aériennes. L'efficacité de la clairance mucociliaire en est donc impactée ainsi que les propriétés antibactériennes de l'épithélium respiratoire. [6], [7]

### 1.3 Classification fonctionnelle des mutations du gène CFTR

Il existe plus de 2000 mutations du gène CFTR. Elles sont catégorisées en six classes fonctionnelles. [3], [8], [9]

- **Classe I** : mutations non-sens qui ont pour conséquence la création d'un codon stop prématuré sur l'ARNm qui entraîne l'arrêt prématuré de la traduction de la protéine CFTR.
- **Classe II** : mutations altérant le processus de maturation cellulaire de la protéine CFTR qui provoque des anomalies de repliement et de trafic intracellulaire. La mutation F508del (p.Phe508del) est la plus fréquente de cette classe. Elle est présente chez environ 70 % des patients atteints de mucoviscidose.



- **Classe III** : mutations pour la plupart faux-sens, qui conduit la protéine CFTR à présenter des défauts d'activation et d'ouverture du canal aux ions chlorures. La mutation G551D (p.Gly551Asp) est la plus fréquente de cette classe, elle est présente chez 2 à 4 % des patients.
- **Classe IV** : mutations en général faux-sens, qui réduisent la fonctionnalité de la protéine CFTR et donc la sécrétion des ions chlorures.
- **Classe V** : mutations du promoteur qui diminuent la transcription du gène CFTR, des mutations d'épissage et des mutations qui altèrent la stabilité de l'ARNm, d'où une moindre quantité de protéines CFTR exprimées à la membrane.
- **Classe VI** : mutations produisant une protéine CFTR fonctionnelle mais peu stable et rapidement recyclée au niveau membranaire, souvent tronquée dans la partie C-terminale.

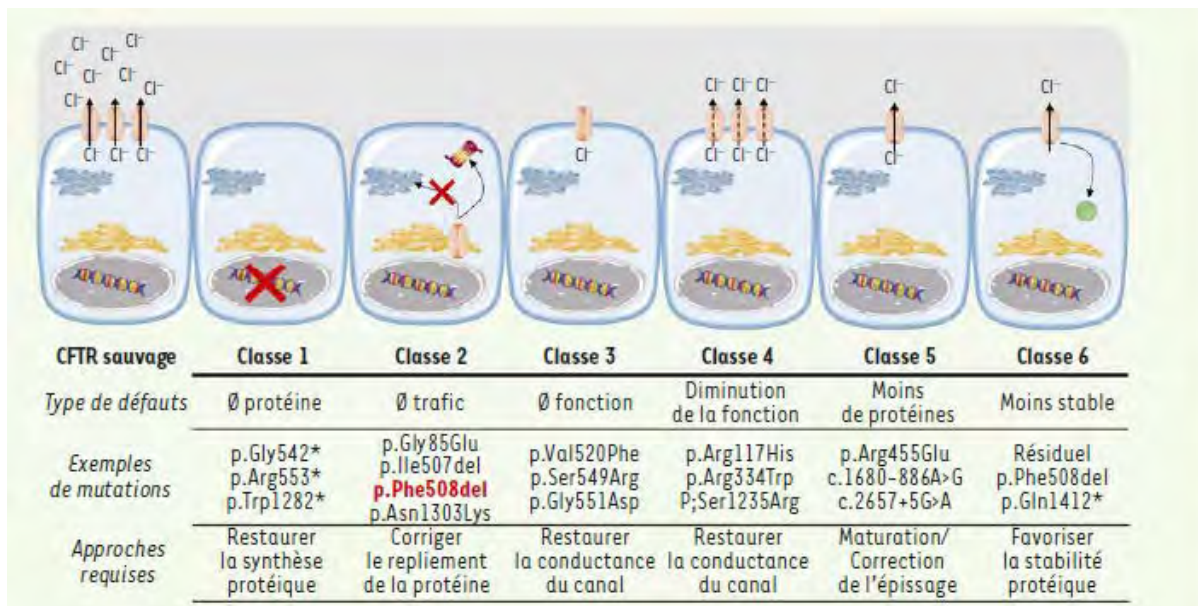


Figure 2 : Classification des conséquences moléculaires des mutations du gène CFTR. [6]

### 1.3.1 Génotype et sévérité phénotypique de la maladie

Les mutations de classes I, II et III ont un impact important sur la fonction de la protéine. Elles sont qualifiées de « sévères ». Contrairement aux mutations de classe IV, V et VI qui ont un effet modéré et permettent souvent de conserver une activité résiduelle de la protéine.

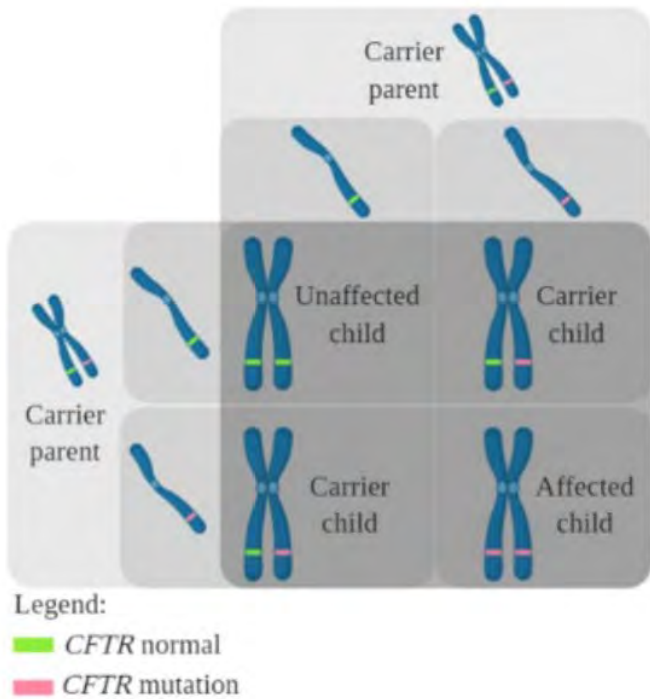
Lorsqu'elles sont présentes en deux exemplaires chez un patient, les mutations dites « sévères » sont associées à une insuffisance pancréatique et à une atteinte pulmonaire précoce débutant dès l'enfance. Ce sont des formes fréquentes et classiques de la maladie, illustrées par les patients homozygotes pour la mutation F508del.

L'association d'une « mutation sévère » et d'une mutation de classe IV, par exemple, se traduit par une fonction pancréatique exocrine souvent conservée pendant de nombreuses années. Chez ces patients, cette expression clinique plus modérée est associée à une espérance de vie plus longue, autour de 50 ans aujourd'hui. [6]

### 1.4 Mode de transmission

La mucoviscidose se transmet de manière autosomique récessive. Ceci signifie qu'il faut que les deux parents possèdent le gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission de la maladie. A chaque grossesse, ils ont un risque sur quatre de transmettre la mucoviscidose à leur enfant. La mucoviscidose n'est en aucun cas une maladie contagieuse. Aujourd'hui, plus de 2 millions de Français (soit environ une personne sur trente) sont porteurs du gène défectueux et peuvent le transmettre sans le savoir à leur enfant.[10], [11]

Lorsque les deux parents sont porteurs du gène défectueux responsable de la mucoviscidose et conçoivent un enfant ensemble, il y a quatre possibilités :



- Dans un cas sur quatre : les parents transmettent chacun un gène sain. L'enfant est sain et non porteur.
- Dans deux cas sur quatre : un parent transmet un gène sain, et l'autre un gène défectueux. L'enfant est sain mais porteur.
- Dans un cas sur quatre : les deux parents transmettent un gène défectueux. L'enfant est atteint de mucoviscidose.

Figure 3 : Schéma de la transmission génétique de la mucoviscidose. [7]

## 1.5 Diagnostic

### 1.5.1 Diagnostic à la naissance

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose a permis une prise en charge multidisciplinaire très précoce des nourrissons au sein des centres spécialisés, les Centres de Ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) en France. Cela permet d'améliorer le pronostic respiratoire et nutritionnel des patients, et d'obtenir un bénéfice en termes de survie, de réduction des traitements et de coût financier.

En France, depuis 2002, elle est dépistée systématiquement à la naissance par un dosage sanguin de la trypsine immunoréactive (TIR) au troisième jour après la naissance. Le passage dans le sang de cette enzyme pancréatique est favorisé en cas d'obstruction par du mucus des canaux pancréatiques *in utero*.

En présence d'un taux élevé, un test génétique recherchant les mutations du gène codant pour la protéine CFTR est réalisé. En cas de non consentement parental ou si aucune mutation n'est retrouvée malgré une valeur de TIR à J3 très au-dessus du seuil, un deuxième contrôle de TIR est réalisé vers le 21<sup>e</sup> jour (J21).

En complément, le test "de la sueur" est effectué de façon systématique. Consistant à mesurer les concentrations en ions chlorures après avoir favorisé la sudation du patient, il est positif lorsque la concentration en ions chlorures est supérieure à 60 mmol/L. [3], [12]

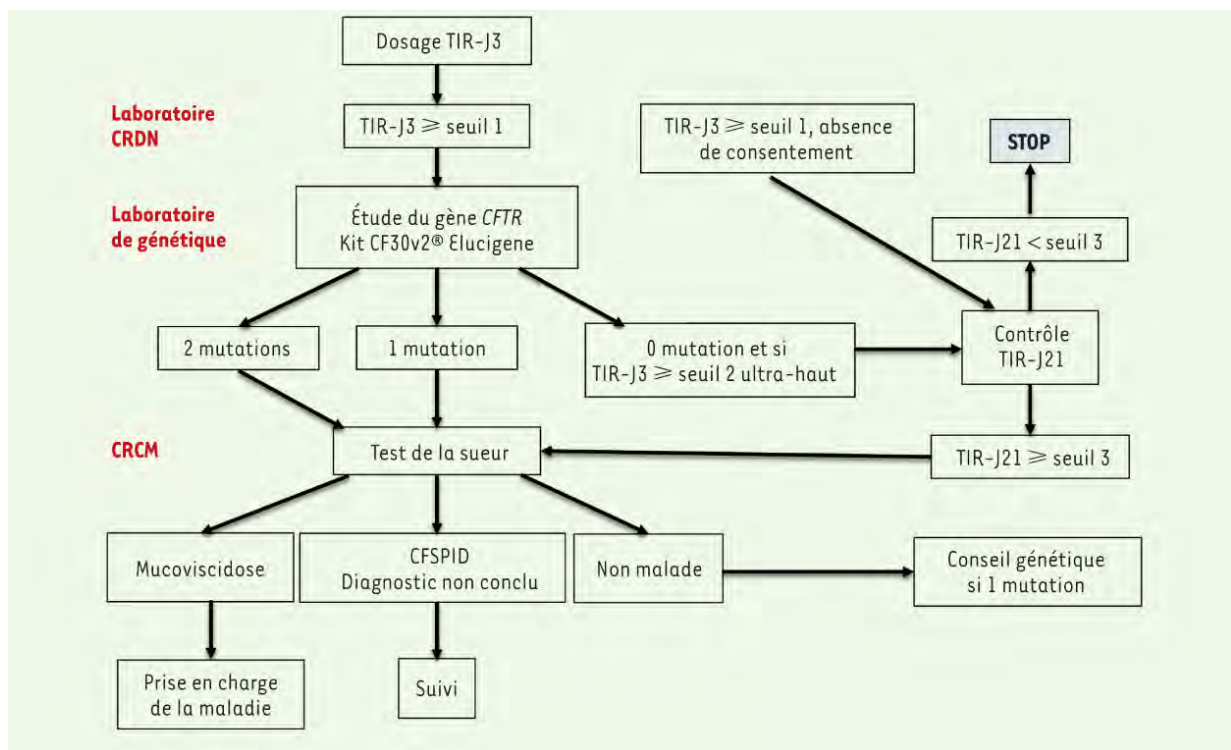


Figure 4 : Diagnostic de la mucoviscidose à partir du dosage de la TIR et de l'analyse génétique moléculaire : arbre décisionnel. [12]

### 1.5.2 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est proposé aux parents d'un enfant malade et aux couples ayant des liens de parenté proches avec un enfant atteint. Il consiste à prélever du liquide amniotique au cours d'une amniocentèse ou des cellules du placenta dans l'utérus de la femme enceinte à dix semaines d'aménorrhée, afin de réaliser une analyse génétique de l'embryon.

Dans 1% des cas, une fausse couche survient dans la semaine qui suit le prélèvement. Si le diagnostic prénatal montre que l'enfant souffre de mucoviscidose, les parents peuvent demander une interruption médicalisée de la grossesse. Ils bénéficient d'un conseil génétique et une enquête est proposée afin d'identifier les porteurs sains de la famille. [3], [13]

### 1.5.3 Diagnostic pré-implantatoire

Le diagnostic pré-implantatoire de la mucoviscidose peut être réalisé en cas de fécondation *in vitro* et après conseil génétique. Une analyse génétique de cellules embryonnaires est réalisée afin de sélectionner un embryon non malade à implanter dans l'utérus de la future mère.[13]

## 1.6 Aspects cliniques de la maladie

Le gène CFTR est exprimé dans de nombreux organes comme les cellules épithéliales des poumons, des voies respiratoires supérieures, des glandes sudoripares, du pancréas, du foie et de la vésicule biliaire, des intestins et de différents organes du système reproducteur. La mucoviscidose est donc considérée comme une maladie multisystémique.

L'ostéopénie, l'ostéoporose, l'anxiété et la dépression sont la conséquence d'autres comorbidités, de la prise de médicaments et d'un mode de vie limité.

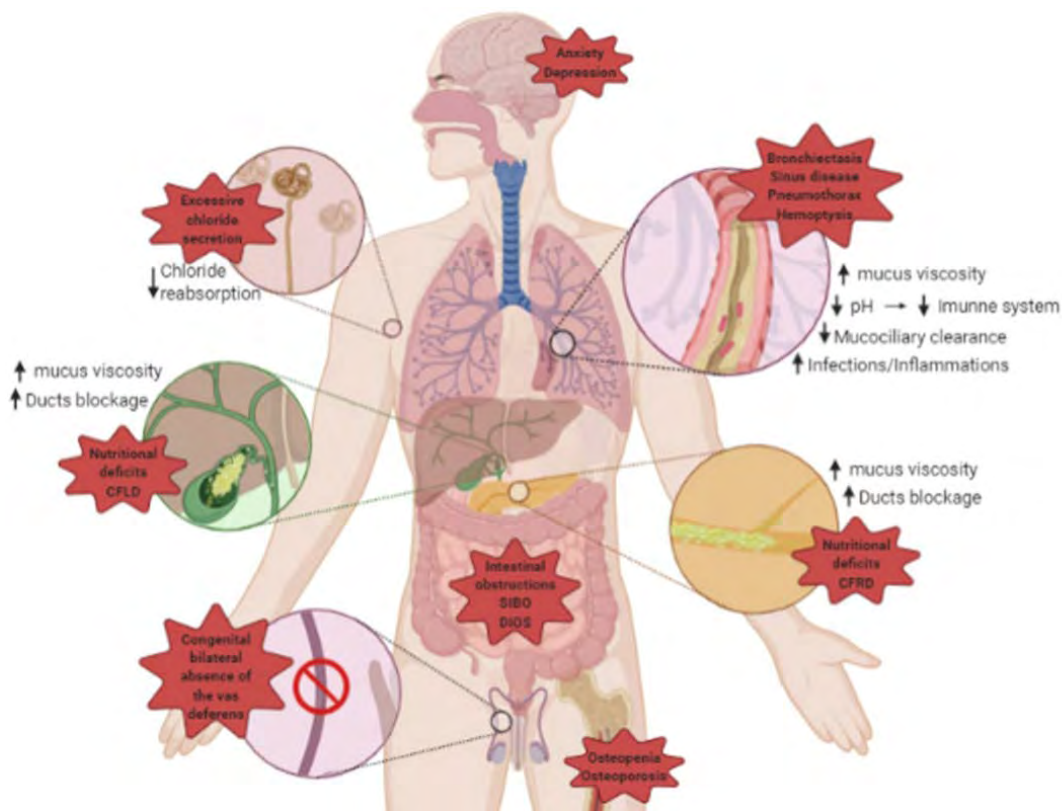


Figure 5 : Les mutations CFTR et ses répercussions organiques. [7]

### 1.6.1 Atteinte pulmonaire

L'atteinte respiratoire domine le tableau clinique dans la majorité des cas et conditionne le pronostic vital. Les symptômes et signes respiratoires s'installent progressivement durant la première année de vie. [14]

Chez une personne atteinte de mucoviscidose, le mucus est épais et visqueux. Il finit par encombrer les bronches, engendrant dans un premier temps une bronchopneumopathie chronique obstructive avec une toux fréquente et chronique, des infections respiratoires

fréquentes qui évolue à terme en insuffisance respiratoire sévère avec une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement, voire fièvre). [3], [15], [16]

### 1.6.1.1 Complications aiguës respiratoires

Les principales complications aiguës respiratoires de la mucoviscidose sont l'exacerbation respiratoire, la bronchiectasie, l'hémoptysie, le pneumothorax, et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.[14]

Les personnes atteintes de mucoviscidose présentent des exacerbations récurrentes de la maladie. Les exacerbations pulmonaires sont des épisodes au cours desquels il y a une augmentation des symptômes d'infection pulmonaire chronique, de la toux et la production d'expectorations. Ils sont associés à un essoufflement accru, à une fatigue, à une tolérance réduite à l'exercice et à des symptômes systémiques associés à une réponse inflammatoire en phase aiguë.[17]

L'épais mucus omniprésent constitue le socle d'infections bactériennes spécifiques à *Staphylococcus aureus* et à *Haemophilus influenzae*, puis à *Pseudomonas aeruginosa* de façon chronique. Ces germes deviennent souvent résistants à l'antibiothérapie, de même que des souches émergentes de plus en plus fréquemment rencontrées.[3], [15], [16]

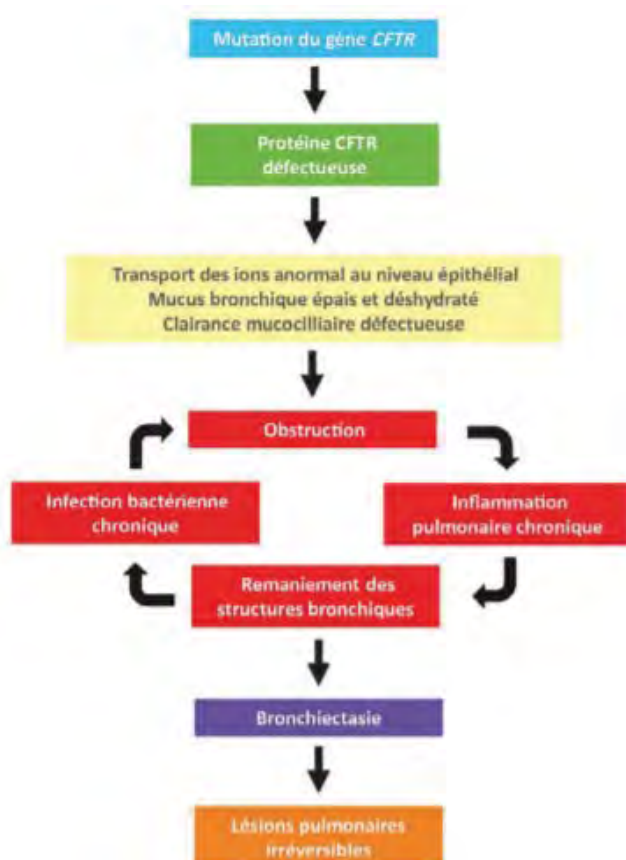


Figure 6 : Physiopathologie respiratoire de la mucoviscidose. [3]

## 1.6.2 Atteinte ORL

La pathologie rhino-sinusienne dans la mucoviscidose partage la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire : déshydratation du mucus à la surface de l'épithélium des fosses nasales et des sinus, altération du battement ciliaire, inflammation et infections bactériennes dont à *Pseudomonas aeruginosa* ou fongique tel *aspergillus*.

Les sinus peuvent être un foyer de colonisation bronchique. L'examen ORL fait partie de l'examen clinique du patient atteint de mucoviscidose et doit être réalisé au moins une fois par an. Il faut rechercher systématiquement une obstruction nasale diurne ou nocturne, une rhinorrhée muqueuse ou purulente antérieure ou postérieure, des céphalées ou des troubles de l'odorat.[18]

## 1.6.3 Atteinte digestive

### 1.6.3.1 Atteinte pancréatique

L'atteinte pancréatique est présente dès la naissance comme en témoignent les valeurs systémiques élevées de trypsine immunoréactive chez le nouveau-né atteint de mucoviscidose, quelle que soit l'état de sa fonction pancréatique exocrine. Le pancréas exocrine est une glande essentielle à la digestion des aliments. Il est responsable de la production de substances appelées enzymes (lipase, trypsine et chymotrypsine), qui participent à la digestion des aliments, en particulier les graisses, et permettent l'absorption des nutriments par l'intestin.[19]



Dans le cas de la mucoviscidose, les sécrétions contenant les enzymes sont bloquées dans les canaux du pancréas. L'insuffisance de sécrétion en enzymes pancréatiques entraîne un syndrome de maldigestion des graisses et des protéines qui a un effet délétère sur l'état nutritionnel. Par conséquent, il y aura des carences en vitamines liposolubles A, D, E, K, en fer et en oligo-éléments qu'il convient de prévenir. La dénutrition est présente chez les nourrissons insuffisants pancréatiques.

La pancréatite aiguë survient chez des patients sans insuffisance pancréatique mais avec des génotypes associés à un phénotype intermédiaire (mutation de classe 4, 5 ou 6). Parmi les patients présentant une pancréatite, 60% présenteront plusieurs épisodes (22% ont plus de 10 épisodes). L'émergence d'une pancréatite aiguë récurrente peut contribuer au passage d'une fonction pancréatique satisfaisante à une insuffisance pancréatique.[20]

Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose, 50 % des patients de plus de 30 ans ont une atteinte pancréatique endocrine. Le diabète de la mucoviscidose qui en découle représente un enjeu majeur de la prise en charge, en raison du nombre croissant de patients concernés et du facteur majeur de morbi-mortalité qu'il représente à tous les stades de la maladie. [21]

#### 1.6.3.2 Atteinte intestinale

Le reflux gastro-œsophagien est très fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose mais est souvent négligé. Il peut également y avoir des manifestations d'invagination intestinale aiguë, de mucocele appendiculaire (accumulation de mucus épais dans l'appendice), de syndrome d'occlusion intestinale, de syndrome de pullulation bactérienne de l'intestin grêle et des colites à clostridium difficile sont à évoquer devant des douleurs abdominales.

Le syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID) correspond à un mélange de selles et de mucus au niveau iléo-caecal. Le SOID complet associe obstruction intestinale complète (vomissements bilieux), palpation d'une masse fécale en fosse iliaque droite, douleurs abdominales ou distension. Le premier critère n'est pas présent dans la forme incomplète. Ce syndrome est différent de la constipation qui est présente dans au moins 1/3 des cas.

En présence de douleurs abdominales chroniques, éventuellement associées à des diarrhées, des ballonnements et des gaz, il faut évoquer un syndrome de pullulation bactérienne de l'intestin grêle. Il s'agit d'une malabsorption des sucres qui fermentent dans le côlon, secondaire à un déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose). [22]

### 1.6.3.3 Atteinte hépatique et des voies biliaires

La gravité de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose tient au risque de développement d'une cirrhose multilobulaire. Elle représente la 3ème cause de mortalité au cours de la mucoviscidose.

L'atteinte hépatique se manifeste par : une stéatose, une cirrhose biliaire focale, une cholangite sclérosante ou une cirrhose multilobulaire. Trente à 40 % des enfants développent une atteinte hépatique, mais dans seulement 5 à 10 % des cas, celle-ci progresse vers une cirrhose multilobulaire avant l'âge de 10 ans pour une raison indéterminée. [22]

Les problèmes liés à la consistance de la bile (épaisse) et au flux biliaire provoquent une maladie hépatique dans près de 20 % des cas. Les voies biliaires peuvent être obstruées et entraîne une cirrhose dans une ou plusieurs parties du foie.[23]

#### 1.6.4 Autres atteintes

Une stérilité masculine est présente dans 98% des cas et est de type obstructif. Les testicules produisent des spermatozoïdes normaux mais les canaux par lesquels ils cheminent n'existent pas ou sont interrompus (absence des canaux déférents ou agénésie, ou bien anomalies de ces canaux ou dysgénésie). La stérilité est rare chez la femme, mais une infertilité peut survenir. Elle est due à l'épaississement de la glaire cervicale qui rend difficile la montée des spermatozoïdes vers l'utérus. [10]

Une altération des glandes sudoripares peut être présente, en raison d'une sécrétion excessive de chlorure dans la sueur.

L'ostéopénie est également une atteinte de la mucoviscidose. Elle est associée à un retard de puberté, à une inflammation chronique, à une inactivité et à d'autres comorbidités qui ne permettent pas la bonne réabsorption du calcium et des valeurs normales des vitamines D et K. De plus, l'ostéopénie peut être aggravée par une moindre exposition au soleil attribuée à la photosensibilité causée par les antibiotiques utilisés en thérapie préventive ou pour les états inflammatoires. Elle peut évoluer vers l'ostéoporose.

En plus de ces comorbidités, des états de dépression et d'anxiété peuvent survenir en raison de l'impact élevé de la mucoviscidose sur la vie des patients. Ces manifestations sont le résultat d'un mode de vie limité ou de symptômes et d'effets indésirables des médicaments. La prévalence de la dépression chez les enfants et les adolescents, analysée en 2018, est d'environ 73,2 %, augmentant jusqu'à 80,1 % chez les adultes. L'anxiété a une prévalence identique : 72,5% chez les enfants et les adolescents, et 79,5% chez les adultes. Ceci souligne la nécessité d'un diagnostic précoce, afin d'instaurer une thérapie et de prévenir la progression de la maladie, car les comorbidités ont tendance à s'aggraver avec l'âge.[6]

## 2 Traitements symptomatiques contre la mucoviscidose

Les objectifs du traitement de la mucoviscidose sont les suivants :

- Identifier et traiter rapidement les colonisations et infections broncho-pulmonaires.
- Améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, prévenir et traiter les exacerbations.
- Prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL et les troubles de la statique rachidienne.
- Maintenir un état nutritionnel optimal.
- Améliorer la fonction de la protéine CFTR qui régule les transports de chlore à travers les membranes des muqueuses glandulaires du corps (sécrétions bronchiques, biliaires, pancréatiques, etc.) [cf III. Nouvelles thérapies contre la mucoviscidose]
- Assurer un soutien psychologique.
- Apprendre au patient et à sa famille à comprendre la maladie et à agir au quotidien. Ces informations sont dispensées par les professionnels de santé et les associations dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique.
- Améliorer la qualité de vie. [24], [18]

### 2.1 Prise en charge multidisciplinaire – CRCM

Les CRCM ont été créés en 2002 pour assurer une prise en charge globale et optimale des patients. Il en existe aujourd'hui 45 en France, répartis sur le territoire pour s'adapter au mieux à la prévalence de la maladie.

L'équipe pluridisciplinaire réunie autour du patient comporte plusieurs intervenants : pédiatre, pneumologue, gastro-entérologue, diabétologue, kinésithérapeute, pharmacien, diététicien, psychologue, assistant social. Un rôle particulièrement important est donné à l'infirmier ou infirmière coordinatrice, qui organise les soins à l'hôpital et à domicile, et oriente les patients selon leurs problématiques.[25]

## 2.2 Prise en charge de l'insuffisance respiratoire

La prise en charge de l'atteinte respiratoire a deux objectifs principaux : améliorer la clairance muociliaire et réduire l'infection bactérienne pulmonaire. [26]

### 2.2.1 Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est utile dès le diagnostic et sa poursuite régulière, même en l'absence d'encombrement apparent, permet de préserver au mieux le "capital poumon". À la naissance, les poumons sont sains. Ce sont l'inflammation, les infections répétées et la stagnation du mucus qui vont les endommager.[16]

La kinésithérapie respiratoire a pour rôle de :

- Favoriser le passage de l'air en désencombrant les voies respiratoires
- Augmenter les échanges gazeux au niveau des poumons
- Maintenir l'élasticité du thorax et participer au renforcement musculaire
- Lutter contre les infections en évacuant les sécrétions surinfectées

Le masseur kinésithérapeute utilise des techniques manuelles comme l'accélération du flux respiratoire. Il peut aussi s'aider d'appareillages spécifiques. Ceux-ci maintiennent une pression suffisante dans les bronches durant la totalité du cycle respiratoire, pour leur permettre de se dégager. L'objectif est d'obtenir une pression positive en fin d'expiration. L'ensemble de ces techniques tendent à restaurer les capacités des poumons.

Le rythme des séances de kinésithérapie respiratoire est variable : de deux par semaine à deux par jour en cas d'encombrement important. Le patient réalise également sa propre rééducation quotidiennement selon les techniques apprises auprès du kinésithérapeute. Les parents peuvent participer activement à la rééducation de leur enfant. Des sessions de formation sont organisées à leur intention.[24]

### 2.2.2 Aérosolthérapie

L'aérosolthérapie permet d'augmenter l'ouverture des bronches en cas d'obstruction et de prévenir les infections. Les traitements inhalés font partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

L'administration de substances mucolytiques ou fluidifiantes améliore la clairance mucociliaire et les fonctions pulmonaires. L'inhalation d'antibiotiques permet d'atteindre une concentration localement élevée en réduisant la toxicité systémique. La tolérance aux traitements inhalés est bonne, malgré une bronchoconstriction fréquente. Celle-ci peut généralement être évitée par l'administration préalable de  $\beta$ 2-mimétiques. La nébulisation est le mode d'inhalation le plus utilisé.[27]

Les bronchodilatateurs, anti-inflammatoires et antibiotiques seront traités dans des parties séparées car toute la classe thérapeutique ne nécessite pas une aérosolthérapie. [Cf 2.2.3 et 2.2.4 et 2.2.5.]

## 2.2.2.1 Fluidifiants mucolytiques

### 2.2.2.1.1 La dornase alfa inhalé (Pulmozyme®) ou désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase)

La dornase alfa (Pulmozyme®) est une enzyme qui réduit la viscosité des sécrétions bronchiques par clivage de l'acide désoxyribonucléique bactérien extracellulaire. L'administration s'effectue une fois par jour avec un aérosol par nébulisation. Afin d'améliorer l'efficacité, la nébulisation est généralement précédée de kinésithérapie respiratoire. Bien qu'il y ait une raucité de la voix et des rashes cutanés qui peuvent apparaître, la tolérance est excellente.[27], [28]

<b>Indication :</b>	« Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur théorique. »
<b>Mécanisme d'action :</b>	La désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique, similaire à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire. La rétention de sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses. Dans les sécrétions purulentes, les concentrations en ADN extracellulaire sont très élevées ; ce polyanionique visqueux est libéré par les leucocytes altérés qui s'accumulent en réponse à l'infection. <i>In vitro</i> , la dornase alfa hydrolyse l'ADN du mucus et diminue la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose.
<b>Présentation :</b>	Solution en ampoule 2500U/2,5mL
<b>Lieu de délivrance/Prescripteur :</b>	Officine, Prescription initiale hospitalière semestrielle, Renouvellement non restreint
<b>Remarques :</b>	Pas de dilution ni de mélange, Conservation entre +2° et +8°C

Tableau 1 : Tableau des caractéristiques du pulmozyme®. [28], [29]

#### 2.2.2.1.2 Le sérum salé hypertonique inhalé

Le sérum salé hypertonique, utilisé à des concentrations variables (3 à 7%) a été proposé pour augmenter l'hydratation des sécrétions bronchiques et améliorer la clairance muco-ciliaire. Il n'a pas d'effet sur la fonction respiratoire à long terme mais il diminue la fréquence des surinfections bronchiques et améliore la qualité de vie. [16]

La nébulisation de solutions salines hypertoniques (3 à 7%) exerce un effet osmotique sur les voies aériennes provoquant un influx hydrique en direction de la surface épithéliale. L'administration est habituellement effectuée deux fois par jour. En raison d'effets indésirables fréquents tels que de la toux et un bronchospasme, un test de tolérance doit être effectué préalablement. La concentration tolérée la plus élevée est administrée au long cours. L'administration d'un bronchodilatateur avant la nébulisation permet une réduction du risque de bronchospasme.[27]

#### 2.2.3 Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs en aérosols agissent en relaxant les muscles lisses des bronches pour augmenter leur diamètre et faciliter la respiration. Ces médicaments sont identiques à ceux qu'on utilise pour l'asthme.[24]

Les  $\beta$ 2-mimétiques de courte durée d'action administrés par nébulisation sont le salbutamol et la terbutaline. Ils sont de courte durée d'action, produisant un effet bronchodilatateur en 3 à 5 minutes. Leur effet se maintient pendant 4 à 5 heures. Les bronchodilatateurs de longue durée d'action seront proposés en cas d'association à un asthme ou une BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive), de dyspnée et/ou avant la prise de traitements mucolytiques ou les séances de kinésithérapie.[30]



Les anticholinergiques administrés par nébulisation sont représentés par le bromure d'ipratropium. En bloquant la bronchoconstriction dépendante de l'activation de récepteurs muscariniques par l'acétylcholine libérée par le système nerveux parasympathique, il provoque une bronchodilatation. Leur effet est obtenu rapidement et se maintient pendant 4 à 6 heures. Les effets systémiques généraux liés à ce produit sont inexistant car la diffusion est très faible. [31]

	B2-mimétique		Atropinique
<b>Bronchodilatateur</b>	Terbutaline Bricanyl®	Salbutamol Ventoline®	Ipratropium bromure Atrovent®
<b>Mécanisme d'action :</b>	Agoniste sélectif des récepteurs $\beta_2$ adrénergiques. Après inhalation, ils exercent une action stimulante sur les récepteurs $\beta_2$ du muscle lisse bronchique, assurant ainsi une bronchodilatation rapide, en quelques minutes, et persistant pendant 4 à 6 heures.		Le bromure d'ipratropium exerce une action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique. Il entraîne par effet parasympatholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation. Son effet bronchodilatateur est moins puissant que celui exercé par les $\beta_2$ mimétiques par voie inhalée.
<b>Présentation :</b>	Solution en unidose 5 mg/2 mL	Solution en unidose : 1,25 mg/2,5 mL ou 2,5mg/2,5 mL ou 5 mg/2,5 mL	Solution en unidose : 0,25 mg/1 mL et 2 mL (enfant) ou 0,5 mg/1 mL et 2 mL (adulte)
<b>Remarques :</b>	Dilution si besoin avec du sérum physiologique stérile		

Tableau 2 : Tableau des caractéristiques des bronchodilatateurs utilisés par un aérosol pneumatique. [29], [32]–[34]

#### 2.2.4 Corticothérapie/AINS

L'inflammation bronchique dans la mucoviscidose est caractérisée par un infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles et une surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8 et l'IL-6.

Parmi les traitements anti-inflammatoires, la corticothérapie inhalée est fréquemment prescrite bien que le bénéfice ne soit pas certain. L'ibuprofène est peu prescrit du fait de ses effets secondaires au niveau rénal et gastrique. L'azithromycine a une action anti-inflammatoire qui justifie son usage chez les patients chroniquement colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*. Enfin, en plus de son action mucolytique, la RhDNase semble avoir une action anti-inflammatoire intéressante. [35]

#### 2.2.5 Antibiothérapie

L'accumulation de sécrétions endobronchiques visqueuses constitue un terrain propice au développement des bactéries. Lorsque les voies aériennes sont colonisées par les bactéries, l'infection doit alors être contenue par des antibiotiques administrés par voie orale, intraveineuse ou en aérosol. Ils peuvent éventuellement être associés à des fluidifiants. La découverte de germes indésirables dans l'examen des sécrétions bronchiques expectorées (ECBC) justifie la prescription d'antibiotiques. L'antibiothérapie doit être précoce et donnée à doses élevées. Le rythme, la durée et le choix des antibiotiques seront adaptés en fonction des germes isolés et de leur sensibilité aux antibiotiques. [22], [35]

*Staphylococcus aureus* est le pathogène opportuniste le plus fréquent dans l'enfance, devant *Haemophilus influenzae*, tandis que *Pseudomonas aeruginosa* est retrouvé chez environ 80% des patients adultes. À côté de ces pathogènes majeurs, *Stenotrophomonas maltophilia*, les espèces du complexe *Achromobacter xylosoxidans*, *Streptococcus*

pneumoniae, les mycobactéries atypiques et les espèces du complexe *Burkholderia cepacia*, également recensés par le registre national de la mucoviscidose, colonisent un pourcentage moins important de patients.[36], [27]

#### 2.2.5.1 Infection à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ou bacille pyocyanique

La colonisation des voies respiratoires par des souches mucoïdes de PA est associée à un déclin plus rapide des fonctions pulmonaires, à une augmentation de la fréquence des antibiothérapies intraveineuses, à des hospitalisations, ainsi qu'à une mortalité plus précoce.

Les objectifs du traitement antibiotique sont l'éradication d'une nouvelle colonisation à PA ou la réduction de la charge bactérienne d'une colonisation chronique. Le traitement de ce germe opportuniste est compliqué par sa croissance dans un biofilm mucoïde qui rend la pénétration des antibiotiques difficile et nécessite donc des concentrations localement élevées. Contrairement aux antibiotiques systémiques, l'administration d'antibiotiques inhalés permet d'atteindre de telles concentrations en minimisant le risque de toxicité. [27]

Les recommandations concernant l'éradication des bactéries en primo colonisation ne concernent que PA avec un libre choix laissé au clinicien concernant les modalités : fluoroquinolones per os en association à une antibiothérapie inhalée ou antibiothérapie intraveineuse.[37]

#### 2.2.5.1.1 Par voie inhalée/voie orale

La tobramycine solution (Tobi®), la colistine poudre (Tadim®, Colimycine®) et l'aztreonam poudre (Cayston®) sont des antibiotiques par inhalation. Ils sont utilisés en monothérapie et permettent d'obtenir des concentrations au moins trois fois supérieures à la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) dans les sécrétions bronchiques.

La ciprofloxacine (Ciflox®) est le seul antibiotique par voie orale, prescrit à la dose de 30mg/kg jusqu'à 750mg deux fois par jour. La ciprofloxacine ne doit pas être utilisée en monothérapie pour éviter la sélection de souches résistantes. [18]

#### 2.2.5.1.2 Par voie IV

Les molécules les plus utilisées le sont à posologie souvent maximale :

- Les bêta-lactamines associés ou non à un inhibiteur enzymatique bactérien : la ceftazidime, les penem dont le méropénème, l'association piperacilline-tazobactam
- Les aminosides (tobramycine, amikacine) administrés suivant les recommandations de l'HAS en monodose quotidienne pour obtenir un pic efficace 1h00 après l'injection et un taux résiduel bas. La gentamycine doit être évitée du fait d'une toxicité rénale et d'une ototoxicité plus importante que les autres aminosides chez les patients ayant des administrations répétées.
- Des antibiotiques d'exception (colistine, doripenem) ou récent (ceftazidime + avibactam, ceftolozane + tazobactam). Certaines études pharmacocinétiques ont permis d'améliorer leur efficacité et de préciser leurs conditions d'utilisation.
- Pour la ceftazidime en continu, les trois règles suivantes sont à respecter pour limiter la toxicité de la pyridine : la dose totale doit être administrée en deux fois 12h, en dessous de 22°C et immédiatement après reconstitution.[18]

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités	Posologies
<i>Béta-lactamines</i>		
Ceftazidime	Fortum	3 à 4 g × 3/j IVL ou 10 à 12 g/j en continu <sup>a</sup>
Ceftazidime + avibactam	Zavicefta	2 g × 4/j IVL <sup>b</sup>
Céfépime	Axepim	2 g × 3/j IVL
Ceftolozane + tazobactam	Zerbaxa	2 g × 3/j IVL <sup>b</sup>
Pipéracilline + tazobactam	Tazocilline	4 g × 3 à 4/j IVL ou 12 à 16 g/j en continu <sup>a</sup>
Aztréonam	Azactam	2 g × 3 à 4/j IVL ou 6 à 8 g/j en continu <sup>a</sup>
Imipénème	Tiénam	1 g × 3/j IVL
Méropénème	Méronem	2 g × 3/j IVL
<i>Aminosides</i>		
Tobramycine	Nebcine	10 mg/kg/j en une injection IVL, puis selon nebcinémie <sup>c</sup>
Amikacine	Amiklin	15 à 20 mg/kg/j en une injection IVL, puis selon amikacinémie <sup>d</sup>
<i>Quinolones</i>		
Ciprofloxacine	Ciflox	750 mg × 2/j PO
<sup>a</sup> IVSE ou à l'aide d'un diffuseur. <sup>b</sup> Molécules récentes, données expérimentales sur de faibles effectifs. IVL : intraveineuse lente. <sup>c</sup> Nebcinémie → objectifs : pic sérique 20 à 25 mg/L, taux résiduel < 0,2 mg/L. <sup>d</sup> Amikacinémie → objectifs : pic sérique 60 à 80 mg/L, taux résiduel < 2 mg/L. PO : per os.		

Tableau 3 : Posologies et modalités d'administration des principaux antibiotiques anti-*P. aeruginosa* dans la mucoviscidose. [14]

### 2.2.5.2 Infection à staphylococcus aureus (SA)

Le SA est un pathogène retrouvé dans la mucoviscidose. Porté par l'homme (20% de la population), l'exposition est fréquente et inévitable. Le SA est essentiellement methi-S, peni-R (SAMS) en France, les methi-R (SAMR) concernent 7,5% des patients en 2015. Les traitements antibiotiques utilisés sont essentiellement oraux et sont fonction de l'antibiogramme.

- Les principales molécules utilisées pour les methi-S sont l'amoxicilline/acide clavulanique, le sulfaméthoxazole/thriméthoprime, l'acide fusidique, la rifampicine, les cyclines, le linézolide et la ciprofloxacine. Le SA étant d'apparition précoce, il n'y a pas de recommandation pour un traitement systématique du portage. En effet, il s'agit le plus souvent d'infections itératives contrairement au *P. aeruginosa*.

- Une éradication des SAMS, possible facteur d'aggravation, est par contre recommandée au minimum par une bithérapie préférentiellement orale et prolongée, par exemple rifampicine/fucidine sur 3mois, et/ou associé à un traitement topique par mupirocine et des mesures hygiéniques strictes. Les traitements varient selon l'antibiogramme, la tolérance médicamenteuse et les traitements antérieurs.

Les exacerbations à SA relèvent d'un traitement par voie orale le plus souvent. Il existe des tableaux cliniques systémiques ou lors d'exacerbations sévères, et le recours à une antibiothérapie IV, est possible par au moins une bithérapie dont un aminoside, d'une durée de 14 jours ou plus. Les antibiotiques utilisés sont ceux recommandés en fonction de l'antibiogramme. [18]

#### 2.2.5.3 Infection aux Mycobactéries Non Tuberculeuses (MNT)

Les MNT sont recherchées systématiquement au moins une fois par an. Ces MNT regroupent principalement le complexe mycobacterium avium (MAC) de croissance lente, et le complexe M. abscessus (MABSC, 60% des MNT). Le diagnostic repose sur la présence au moins à deux reprises des MNT dans les expectorations ou une seule dans un lavage broncho-alvéolaire ou biopsie.

Le traitement des MAC repose sur un macrolide (azithromycine > clarithromycine), la rifampicine et l'éthambutol. Un traitement par amikacine IV peut être initié en début de traitement.

Les MABSC sont des agents très pathogènes, spontanément multi-résistants et difficiles à traiter. Les traitements proposés reposent sur l'amikacine associé à la ceftazidime, les carbapénèmes, la tigecycline en bi ou trithérapie IV pour une durée d'au moins 3 semaines et l'azithromycine. Un traitement continu par amikacine en nébulisation associé à une

quinolone et/ou une cycline et un macrolide (azithromycine) est proposé après le traitement par voie IV.

Pour toutes les MNT, la durée du traitement est prolongée d'un an au décours de la négativation de l'ECBC, qui est réalisé au minimum tous les deux mois. Les cures IV peuvent être répétées en fonction de l'évolution. L'avibactam, nouvel inhibiteur enzymatique pourrait avoir un intérêt thérapeutique. [18]

#### 2.2.5.4 Les autres germes pathogènes (liste non exhaustive) :

*Haemophilus influenzae*, les *Streptococcus pneumoniae* ou *Moraxella catarrhalis* sont des germes potentiellement pathogènes, et plus souvent rencontrés chez l'enfant.

Parmi les germes présents dans l'environnement, *Burkholderia cepacia* est un pathogène, dont le traitement associe au moins le sulfaméthoxazole/thriméthoprime. Des cas d'exacerbations sévères ont été attribués à ce germe et traités avec succès par ticarcilline/acide clavulanique et sulfaméthoxazole/thriméthoprime.

Cas particuliers : Chaque patient présente une sensibilité différente aux germes de son environnement. Les choix d'antibiotiques sont donc variables et les germes deviennent multirésistants avec l'âge et la répétition des cures. Dans ce contexte, le recours à des médicaments d'exception (tigécycline, daptomycine, etc ) sont possibles. [18]

## 2.2.6 Antifongique

Les infections fongiques sont fréquentes dans la mucoviscidose. La recherche de champignons dans les voies aériennes se fait dans le prélèvement cyto bactériologique des crachats, au moins 4 fois par an, dans le laboratoire de mycologie du CRCM. Un antifongogramme est recommandé face à l'augmentation des résistances chez les patients traités.

Les levures (*Candida albicans*, *C. glabrata* et *C. dubliniensis*) sont présentes chez plus de la moitié des patients. Les champignons filamenteux sont fréquents : *Aspergillus fumigatus* est le plus retrouvé (21% à 60% des patients), le complexe *Scedosporium/Pseudallescheria apiospermum* (3 à 8% des patients) et les champignons émergents (*Rasamsonia* sp). De nombreux autres micromycètes filamenteux peuvent être identifiés. [18]

### 2.2.6.1 L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

L'ABPA touche 5 à 25% des patients avec une prévalence qui augmente avec l'âge. Elle est responsable d'une dégradation importante de la fonction respiratoire et d'aggravations des bronchectasies.

Le traitement de référence de l'ABPA est la corticothérapie *per os* (prednisolone 1 à 2mg/kg/j) pour une durée moyenne d'au moins 2 mois. Il existe des formes corticodépendantes. Les effets secondaires de la corticothérapie systémique font proposer des schémas thérapeutiques comme la corticothérapie alternée (un jour sur deux) ou en bolus IV pendant 3 jours chaque mois.

Les dérivés azolés sont les plus utilisés, par leur disponibilité par voie orale. Il est important de rechercher les interactions médicamenteuses, dont celles avec les corticoïdes



inhalés pouvant altérer la fonction surrénalienne et les nouvelles thérapeutiques. Une surveillance des taux sériques est recommandée.

- L'itraconazole est le plus utilisé en première intention et pourrait améliorer la réponse aux corticoïdes. La posologie est de 10mg/kg/j *per os* en deux prises, ou 200mg deux fois par jour pour une durée en général de 4-6 mois. Une surveillance des taux sériques au pic et surtout résiduels d'itraconazole et d'hydroxyitraconazole est recommandée pour adapter la posologie.
- Le posaconazole avec la mise à disposition récente de comprimés gastro-résistant a amélioré la constance de sa biodisponibilité.
- Le voriconazole : son utilisation sur *Aspergillus fumigatus* est limitée car il s'agit d'un médicament photosensibilisant. La survenue d'une photosensibilisation doit faire arrêter le traitement. Une prévention est recommandée par des crèmes solaires et par une protection des zones découvertes.

Les echinocandines sont essentiellement la caspofongine dont les effets secondaires hépatiques sont fréquents et la mycafongine, ces deux molécules sont actuellement uniquement administrées par voie IV.

L'amphotéricine B est moins utilisée, devenue un antifongique de dernier recours dont la tolérance rénale chez ces patients exposés régulièrement aux aminosides est une préoccupation. Son utilisation par voie inhalée est proposée, une étude est en cours. De nouveaux antifongiques sont attendus.

Les autres recours thérapeutiques :

- L'Omalizumab (anti IgE) est un traitement efficace dans des formes d'asthme non contrôlées par les corticoïdes.
- Les bronchodilatateurs et la corticothérapie inhalée sont parfois nécessaires, en particulier lors des ABPA avec asthme. [18]

### 2.2.7 Antiviraux

Elles sont aussi fréquentes que chez les sujets non atteints de mucoviscidose : entre 1 et 2 épisodes par patients et par an chez les adultes ; entre 2 et 6 chez les enfants. Les infections virales respiratoires sont le facteur déclenchant identifié de 40 à 60% des exacerbations dans la mucoviscidose.

Chez l'enfant, la rhinorrhée est souvent retrouvée dans les jours précédant le début de l'exacerbation. Des signes d'infections des voies aériennes supérieures peuvent aussi être retrouvés chez les adultes. La fièvre est rarement présente. Les virus incriminés dépendent de l'âge, le rhinovirus humain étant le plus fréquemment rapporté (> 70%). Les virus épidémiques, Virus Respiratoire Syncytial chez le nourrisson et la grippe à tous âges sont responsables d'exacerbations.

Il est recommandé de débiter un traitement antibiotique ciblant les germes dont le patient est habituellement porteur, même lorsque la nature virale de l'exacerbation est attestée. Les virus modifient l'écologie microbienne et les surinfections bactériennes sont fréquentes dans ce contexte. Les traitements symptomatiques des exacerbations s'ajoutent à la prise en charge. Les antiviraux sont principalement actifs sur les virus de la grippe. L'administration précoce de zanamivir ou oseltamivir, deux inhibiteurs de la neuraminidase, est recommandée. [18]

### 2.2.8 Oxygénothérapie

En cas d'insuffisance respiratoire chronique, une oxygénothérapie transitoire et/ou de déambulation peuvent être indiquées, en particulier au cours d'une exacerbation, avec des appareils spécifiques : lunettes à oxygène et ventilation non invasive. [38]

### 2.2.9 Greffe pulmonaire

En cas d'insuffisance respiratoire sévère, l'indication de la transplantation bi-pulmonaire sera discutée. Les progrès des techniques chirurgicales, des traitements contre le rejet et les infections permettent une amélioration de la fonction du greffon à long terme. [38]

Le nombre de transplantations pulmonaires annuelles pour mucoviscidose a diminué en France ces dernières années. Il était au nombre de 76 en 2018 et de 33 en 2020, soit une baisse de 57% en deux ans, sans augmentation des décès en l'absence de transplantation. Cette baisse du nombre de transplanté est notamment dû à l'essor des nouvelles thérapies modulatrice de la protéine CFTR. [cf III. Nouvelles thérapies contre la mucoviscidose] [5]

### 2.3 Prise en charge de l'atteinte rhino-sinusienne

Afin d'améliorer le drainage mucociliaire, le lavage quotidien des fosses nasales est recommandé. Ces lavages sont réalisés au sérum physiologique ou à l'eau de mer avec un volume suffisant de 30 à 60 ml par fosse nasale, une à deux fois par jour voire plus en cas d'encombrement.

La corticothérapie locale (rhinocorticoïdes), au minimum 3 mois, permet de faire diminuer le volume des cornets et la taille des polypes. L'instillation est réalisée 20 minutes après le lavage de nez, dans la narine, sur la paroi externe, près du cornet moyen.

Les traitements antibiotiques locaux (tobramycine, colistine) sont administrés par aérosols soniques spécifiques nébulisés avec un embout nasal et dont la granulométrie est adaptée. Les appareils à visée pulmonaire ne sont pas adaptés. L'antibiothérapie est adaptée aux germes ciblés. Les antibiotiques sont utilisés pendant une durée de 14 à 21 jours. Une étude contrôlée randomisée a montré la diminution de la charge bactérienne sinusienne après

aérosols de tobramycine versus placebo et l'amélioration significative du score évaluant la qualité de vie sur les symptômes rhinosinusiens.

La dornase alpha permettrait de diminuer significativement les symptômes rhinosinusiens.

La chirurgie sinusienne est proposée lorsque les méats sinusiens sont obstrués par des polypes. La chirurgie sinusienne seule n'a d'intérêt que si elle est accompagnée d'un traitement local régulier au long cours.[18], [39]

## 2.4 Prise en charge de l'atteinte digestive

### 2.4.1 Prise en charge de l'occlusion intestinale

En fonction de la sévérité, le traitement de l'occlusion intestinale distale repose sur les laxatifs osmotiques à base de polyéthylène-glycol (PEG) comme Macrogol®, l'hydratation, les lavements rétrogrades à la Gastrographine® diluée, voire la perfusion ou la pose d'une sonde naso-gastrique.

Ce syndrome est différent de la constipation qui est présente dans au moins 1/3 des cas. La constipation justifie une bonne hydratation, un traitement laxatif au long cours (PEG) et une optimisation de la supplémentation en extraits pancréatiques (pas de diminution) afin de faciliter la digestion des aliments.[22]

#### 2.4.2 Prise en charge de l'insuffisance pancréatique

Le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine repose sur l'enzymothérapie substitutive orale, adaptée au contenu en graisses des aliments. Les traitements disponibles en France (Créon® 5 000, 12 000, 25 000 et 40 000, Eurobiol® 2 500, 12 500 et 25 000) sont des extraits pancréatiques (EP) d'origine porcine gastroprotégés. [21]

La quantité d'EP sera à adapter en fonction de la croissance chez l'enfant, et de la présence de signes cliniques d'insuffisance pancréatique (diarrhée, douleurs abdominales, dénutrition). Si les signes persistent malgré une optimisation des EP, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut être prescrit. [18]

La supplémentation en enzyme pancréatique gastroprotégés débute dès le diagnostic, adaptée au contenu lipidique des repas et collations (500-4000 IU lipase / gramme de lipide), sans dépasser les recommandations de 10 000 UI lipase/kg/j. Les EP sont donnés en début de repas (et au milieu si le repas se prolonge). Les gélules peuvent être ouvertes, les granules ne doivent pas être croqués ni mis dans le biberon.[22]

Suite à une insuffisance d'insuline liée au dysfonctionnement du pancréas, un diabète peut se déclarer et nécessiter une insulinothérapie. [24]

#### 2.4.3 Prise en charge de l'atteinte hépato-biliaire

Devant une atteinte hépatique, l'acide ursodésoxycholique (Cholurso®, Delursan®, Ursolvan®, etc.) est prescrit en raison de son effet cytoprotecteur. Le traitement doit être débuté dès le diagnostic d'atteinte hépatique. Une dose quotidienne de 20 mg/kg est recommandée en 2 ou 3 prises orales mais peut être augmentée à 25 mg/kg/j en l'absence d'amélioration ou de normalisation des enzymes hépatiques à 3 et 6 mois du début du traitement.[40]

## 2.5 Prise en charge de l'atteinte nutritionnelle

La dénutrition est très fréquente chez les personnes souffrant de mucoviscidose. Elle est la conséquence d'une mauvaise absorption des graisses et des protéines. De plus, elle peut être aggravée par les infections pulmonaires répétées et un manque d'appétit. Il est donc important de surveiller l'état nutritionnel des malades avec l'aide d'un diététicien.[24]

Plusieurs mesures de prise en charge sont à prendre en compte :

- Une veille attentive aux apports permanents hydrosodés qui doivent être augmentés en cas de conditions particulières (chaleur, sport, fièvre) à cause des pertes cutanées.
- Une alimentation équilibrée souvent enrichie, adaptée aux carences : ajouts caloriques, hydriques, supplémentation en sel, en vitamines A, D, E, K et bêta-carotène, oligo-éléments et magnésium.
- En cas d'insuffisance pancréatique exocrine (plus de 8 patients/10), extraits pancréatiques à doses unitaires et totales élevées, parfois à des posologies hors AMM, avant/pendant les repas, avec ajouts éventuels de lipides plus digestibles, de compléments nutritionnels oraux.
- En cas de dénutrition, une alimentation par voie entérale est mise en place. [18]

Supplémentation	
Vitamine A	<b>Rétinol</b> : débiter à faible dose et adapter rapidement selon les normes biologiques <b>β-carotène</b> : 1 mg/kg/j pendant 12 semaines (max 50 mg/j) puis dose d'entretien (max 10 mg/j)
Vitamine D	<b>Dose initiale (cholécalférol, D3)</b> : ➤ < 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) ➤ quotidienne chez les petits et mensuelle chez les plus grands <b>Dose d'entretien</b> : à adapter au dosage annuel à réaliser de préférence en fin d'hiver
Vitamine E	<b>Dose d'α-tocophérol</b> : ➤ < 1 an : 50 UI/j ➤ 100-400 UI/j
Vitamine K	<b>Dose de vitamine K1</b> : ➤ < 1 an : 0,3-1 mg/j ➤ > 1 an : 1-10 mg/j

Tableau 4 : Tableau des recommandations des apports en vitamines liposolubles. [39]

## 2.6 Prise en charge préventive

### 2.6.1 Activité physique

La pratique d'un sport est recommandée quel que soit l'âge, car l'exercice physique favorise l'expectoration et renforce les muscles respiratoires.[16]

Dans le cadre du suivi pluridisciplinaire des patients atteints de mucoviscidose, l'entraînement cardio-respiratoire et musculaire apparaît comme une intervention non médicamenteuse essentielle. Selon les recommandations, celui-ci devrait être proposé à chaque jeune patient, et accompagné par divers professionnels dont les kinésithérapeutes. En fonction de son état de santé, le jeune atteint de mucoviscidose pourra réaliser son activité physique dans un cadre hospitalier/paramédical (réentraînement à l'effort, réhabilitation respiratoire), domestique (activité physique adaptée), scolaire (cours d'EPS) et/ou sportif (club, salle de sport).[41]

### 2.6.2 Kinésithérapie musculo-squelettique

Elle constitue le deuxième axe de la kinésithérapie dans la mucoviscidose. Elle cible la prévention et la rééducation des troubles musculo squelettiques engendrés par la maladie respiratoire (cyphose dorsale majorée, enroulement des épaules, déformation thoracique, déconditionnement musculaire, désadaptation à l'effort, contractures musculaires).

Elle peut s'inscrire dans un programme de réhabilitation respiratoire. Elle permet l'initiation et l'apprentissage des exercices de renforcements musculaires et des exercices ciblant les troubles ostéo-articulaires (étirement, relaxation, attitudes correctrices). Elle a également une action spécifique dans la rééducation périnéale pour les troubles urinaires fréquents chez ces patients.[18]

## 2.7 Vaccination

Les recommandations vaccinales chez les patients atteints de mucoviscidose comportent les vaccins du calendrier vaccinal et des recommandations particulières concernant les vaccinations contre la grippe, le pneumocoque, les hépatites A et B, la varicelle et le COVID.

Les vaccins vivants atténués ne sont pas contre-indiqués, mais doivent être réalisés avant une éventuelle transplantation pulmonaire. Le développement de nouveaux vaccins contre les infections à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et Virus respiratoire syncytial représente un enjeu important pour ces patients.[42]

## 2.8 Education thérapeutique

Les séances portent par exemple sur la connaissance de la maladie et des traitements, la diététique, les règles d'hygiène à respecter et le mode de vie à privilégier, l'aide à l'intégration scolaire avec la rédaction d'un Projet d'accueil individualisé ou encore l'aide à l'insertion professionnelle.[38]

Le site du GETHEM (Groupe Education THérapeutique Et Mucoviscidose) regroupe des informations destinées à la fois aux patients, à l'entourage des patients et aux professionnels de santé. [43]



### 3 Nouvelles thérapies contre la mucoviscidose

Les nouvelles thérapies contre la mucoviscidose visent non plus les symptômes mais la cause de la maladie, c'est-à-dire le gène muté et la protéine altérée. La recherche se dirige de plus en plus vers une médecine personnalisée afin de proposer aux patients des molécules efficaces selon la mutation dont ils sont porteurs.

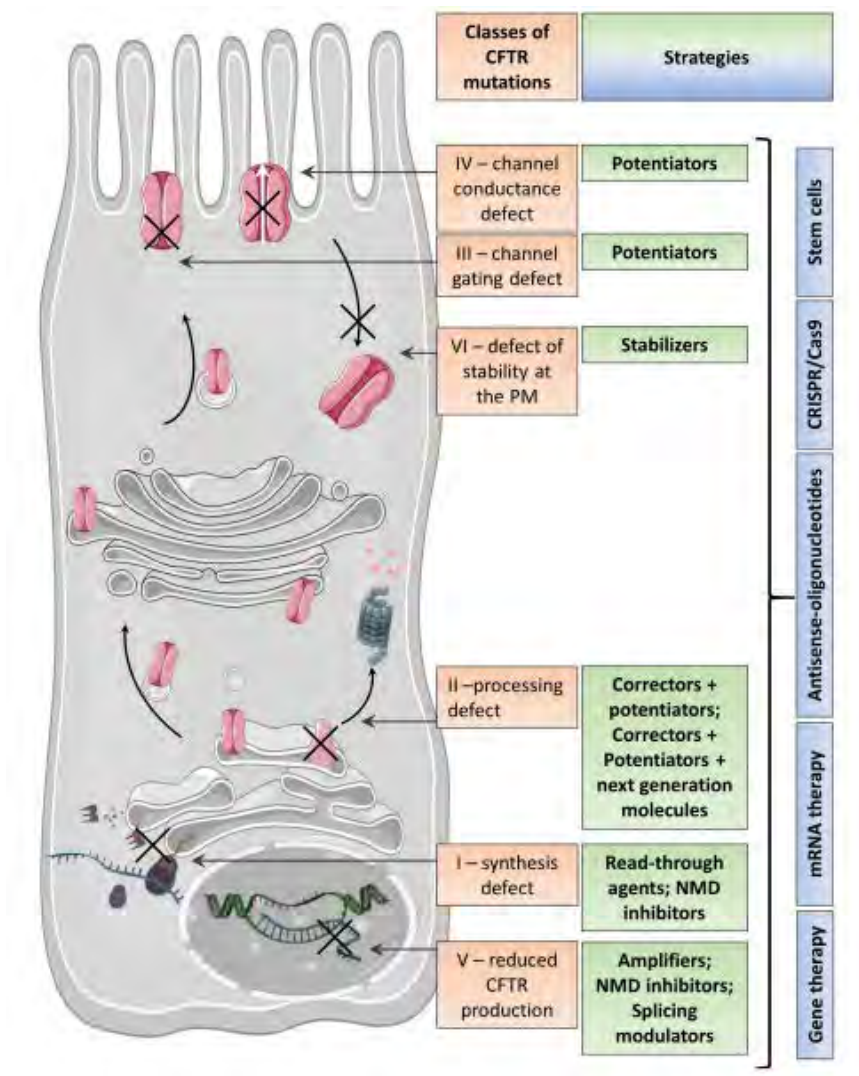


Figure 7 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR provoquant la mucoviscidose et les stratégies thérapeutiques correspondantes. [44]

### 3.1 Traitements modulant la fonction CFTR

#### 3.1.1 Les modulateurs de la protéine CFTR

Les modulateurs de la protéine CFTR ont été découverts grâce aux progrès de la biologie moléculaire et du séquençage haut débit. Ce sont des petites molécules qui peuvent restaurer au moins partiellement l'activité fonctionnelle d'une protéine CFTR mutante. Les propriétés et l'efficacité de ces molécules, dépendent de la nature du déficit fonctionnel de la protéine CFTR, c'est-à-dire, de la classe des mutations incriminées.[45]

Les nouveaux traitements pharmacologiques modulateurs de la protéine CFTR, représentent de nouvelles perspectives de traitement dans la mesure où les traitements qui étaient disponibles jusqu'à ce jour étaient uniquement symptomatiques.[24]

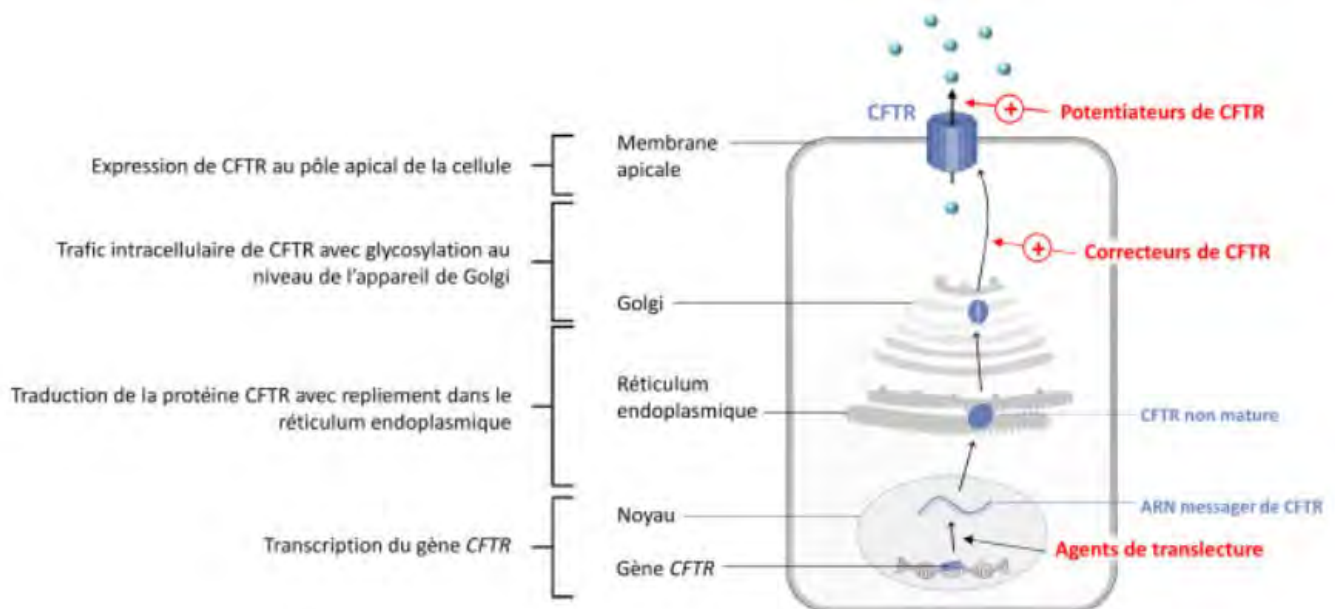


Figure 8 : Trafic intracellulaire de CFTR et cibles des nouvelles thérapies. [45]

### 3.1.1.1 Les potentiateurs de la protéine CFTR

Les potentiateurs de la protéine CFTR agissent en augmentant la probabilité que le canal chlorure CFTR soit dans un état ouvert, augmentant ainsi le passage des ions chlorure à travers le canal. Ce mécanisme d'action nécessite la présence de la protéine CFTR à la surface des cellules.

#### 3.1.1.1.1 Ivacaftor

L'ivacaftor est un potentiateur de la protéine CFTR. Il améliore significativement l'atteinte respiratoire en entraînant une diminution du nombre d'exacerbations respiratoires et un gain de fonction respiratoire, estimé par une augmentation de 10 % du Volume Expiratoire Maximale Seconde (VEMS). Il permet également une prise de poids, l'amélioration de la qualité de vie, et la restauration de la fonction CFTR (quantifiée *in vivo* par la diminution du chlore sudoral mesuré lors du test de la sueur). Avec ce traitement, la moitié des patients améliorent également leur fonction pancréatique exocrine. Ces effets sont observés rapidement, dès les premières semaines de traitement, et se maintiennent dans le temps sans effet secondaire notable, en dehors d'une cytolyse hépatique souvent transitoire. [45], [46]

#### 3.1.1.1.2 Traitement commercialisé : Kalydeco® (ivacaftor) [47], [48], [49]

**Date d'obtention de l'AMM : 16/11/2015**

### **Indication :**

L'ivacaftor par voie orale en monothérapie a une AMM à partir de 4 mois pour les patients porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. En revanche, il n'est pas efficace en cas de mutation F508del. Les protéines mutées CFTR de classe III et IV répondent au correcteur ivacaftor seul.

### **Dosage :**

- KALYDECO 25 mg, granulé en sachet
- KALYDECO 50 mg, granulés en sachet
- KALYDECO 75 mg, granulés en sachet et comprimé pelliculé
- KALYDECO 150 mg, comprimé pelliculé

### **Posologie :**

Âge	Poids corporel	Dose	Dose journalière totale
4 mois à moins de 6 mois	≥ 5 kg	25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	50 mg
	≥ 5 kg à < 7 kg	25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	50 mg
6 mois et plus	≥ 7 kg à < 14 kg	50 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	100 mg
	≥ 14 kg à < 25 kg	75 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	150 mg
	≥ 25 kg	Se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Kalydeco comprimés pour plus d'informations.	

	<b>Matin</b>	<b>Soir</b>
<b>Ivacaftor en monothérapie</b>		
6 ans et plus, ≥ 25 kg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

Tableau 5 : Recommandations posologiques de Kalydeco®. [47], [50]

### **Mode d'administration :**

Il est administré par voie orale. Il convient de préciser aux patients que les comprimés doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou fractionnés dans la mesure où il n'existe pas actuellement de données cliniques documentant

ces modalités d'emploi. Les comprimés d'ivacaftor doivent être administrés avec un repas riche en graisses.

Les repas ou collations riches en graisses sont notamment ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Les autres aliments contenant des graisses sont :

- Fromage, lait entier, laitages entiers, yaourt, chocolat.
- Viandes, poissons gras.
- Avocat, houmous, produits à base de soja (tofu).
- Fruits à coque, barres ou boissons nutritives contenant des graisses.

#### **Adaptation de dose :**

- Association avec les inhibiteurs du CYP3A : la dose d'ivacaftor doit être réduite
- Insuffisance hépatique modérée : la dose d'ivacaftor en monothérapie doit être réduite à 150 mg une fois par jour
- Insuffisance hépatique sévère : la dose d'ivacaftor doit être réduite à 150 mg un jour sur deux ou moins fréquemment.

#### **Interactions médicamenteuses :**

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. C'est un inhibiteur faible du CYP3A et de la P-gp et un inhibiteur potentiel du CYP2C9. L'administration d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique des médicaments qui sont des substrats ayant une forte affinité pour le CYP2C9 et/ou la P-gp et/ou le CYP3A, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables.

- Inducteurs du CYP3A4 : rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis

- Inhibiteur du CYP3A : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, téliithromycine, clarithromycine, fluconazole, érythromycine, vérapamil, jus de pamplemousse
- Substrat du CYP2C9 : warfarine, glimépiride, glipizide
- Substrat de la P-gp : digoxine, et certains médicaments à marge thérapeutique étroite comme la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

### **Effets indésirables :**

Les principaux effets indésirables sont :

- Céphalées (23,9 %)
- Douleur oropharyngée (22,0 %),
- Infections des voies respiratoires supérieures (22,0 %)
- Congestion nasale (20,2 %)
- Douleur abdominale (15,6 %)
- Rhinopharyngite (14,7 %)
- Diarrhée (12,8 %)

Des augmentations des transaminases ont été observées chez 12,8 % des patients traités par l'ivacaftor contre 11,5 % des patients recevant le placebo.

#### 3.1.1.2 Les correcteurs de la protéine CFTR

Les correcteurs CFTR ciblent le repliement anormal des protéines et améliorent l'expression du CFTR à la surface de la membrane. Plusieurs composés correcteurs potentiels ont été identifiés par un criblage à haut débit qui a partiellement corrigé le repliement et le trafic anormaux des protéines causées par Phe508del (mutation de classe II). [46]

### 3.1.1.2.1 Lumacaftor

Le lumacaftor a démontré une capacité à restaurer la fonction CFTR dans les cellules exprimant Phe508del et a été le premier correcteur à obtenir l'AMM (en association avec l'ivacaftor) en 2015. Il permet d'améliorer le VEMS et de réduire significativement le taux d'exacerbation pulmonaire chez les individus homozygotes pour Phe508del. Le lumacaftor agit directement sur la protéine CFTR pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaires, en augmentant ainsi la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire. L'effet combiné du lumacaftor et de l'ivacaftor induit une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures. [46], [47]

#### 3.1.1.2.1.1 Médicament commercialisé : Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) [47], [48], [51]

**Date d'obtention de l'AMM :** 19/11/2015

▼ : Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

**Indication :**

L'association fixe ivacaftor/lumacaftor est proposée à partir de 2 ans chez les patients homozygotes porteurs d'une mutation F508del.

### Dosage :

- ORKAMBI 100 mg/125 mg, comprimé pelliculé ou granulé en sachet
- ORKAMBI 150 mg/188 mg, granulé en sachet
- ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé

### Posologie :

Âge	Dose d'Orkambi	Dose quotidienne totale
2 à 5 ans et poids < 14 kg	Un sachet de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 250 mg
2 à 5 ans et poids ≥ 14 kg	Un sachet de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 300 mg/ ivacaftor 376 mg
6 ans et plus	Voir le RCP d'Orkambi comprimés pour des informations supplémentaires	

Âge	Dose	Dose quotidienne totale
6 à 11 ans	Deux comprimés de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12 ans et plus	Deux comprimés de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

Tableau 6 : Recommandations posologiques de Orkambi®. [47],[51]

### Mode d'administration :

Le traitement peut être débuté à n'importe quel jour de la semaine. Ce médicament doit être pris avec des aliments contenant des graisses.

Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge et ingéré immédiatement et en totalité. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Si le mélange n'est pas consommé immédiatement, il reste stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai. Le médicament doit être administré immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.



### **Effets indésirables :**

Effets indésirables respiratoires : gêne thoracique, dyspnée, bronchospasme et respiration anormale surtout en début de traitement, augmentation de la pression artérielle, anomalie de la fonction hépatique (insuffisance hépatique avancée, augmentation des transaminases et de la bilirubine)

### **Interactions médicamenteuses :**

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A. L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. Les études *in vitro* montrent que le lumacaftor est un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

- Substrat du CYP3A : les contraceptifs hormonaux, qu'ils soient administrés par voie orale, injectable, transdermique ou par des dispositifs implantables, ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception efficace.
- Substrats de la P-gp : ranitidine
- Substrats du CYP2B6 et CYP2C : escitalopram, sertraline, warfarine, digoxine, oméprazole, contraceptifs hormonaux

#### 3.1.1.2.2 Tezacaftor

Le correcteur tezacaftor a été développé dans le but d'améliorer la pharmacocinétique et la tolérance. C'est un correcteur sélectif de la protéine CFTR qui se lie au premier domaine transmembranaire MSD-1 de la protéine CFTR. Le tezacaftor facilite la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine CFTR normale ou de nombreuses formes mutées de la protéine afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire. Ceci entraîne une augmentation du transport des ions chlorures *in vitro*. [46]

Lorsqu'il est associé à l'ivacaftor, des résultats cliniques comparables au lumacaftor/ivacaftor chez les homozygotes Phe508del ont été démontrés. L'association de tezacaftor et d'ivacaftor cible la protéine CFTR anormale en augmentant la quantité de protéines CFTR et leur fonction à la surface cellulaire. Par conséquent, ceci augmente la quantité de liquide périciliaire et la fréquence de battements ciliaires *in vitro* dans des cellules épithéliales bronchiques humaines provenant de patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del. Les mécanismes exacts par lesquels le tezacaftor améliore la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine CFTR et l'ivacaftor potentialise son activité ne sont pas connus. [48]

3.1.1.2.2.1 Médicaments commercialisés : Symkevi® (tezacaftor/ivacaftor)

**Date d'obtention de l'AMM :** 31/10/2018

▼ : Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

**Indication :**

L'association fixe ivacaftor/tezacaftor en association avec l'ivacaftor doit, selon la HAS (synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, juin 2021), être prescrite à partir de 6 ans d'emblée aux patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (au même titre que lumacaftor/ivacaftor) ou aux patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations spécifiques P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T. Il s'agit également d'un traitement de première intention, au même titre que ivacaftor/lumacaftor chez les patients homozygotes pour la mutation F508del, et du traitement de référence chez les patients hétérozygotes. [48]

### Dosage :

- SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé
- SYMKEVI 50mg/75 mg, comprimé pelliculé

### Posologie :

Âge	Matin (1 comprimé)	Soir (1 comprimé)
6 à < 12 ans, poids < 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg	ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, poids ≥ 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg

Tableau 7 : Recommandations posologiques de Symkevi®. [48]

### Mode d'administration :

Voie orale. Il convient de préciser aux patients qu'ils doivent avaler les comprimés en entier. Les comprimés ne doivent pas être croqués, cassés ou fractionnés dans la mesure où il n'existe pas actuellement de données cliniques documentant ces modalités d'emploi. Les comprimés de Symkevi et d'ivacaftor doivent être pris avec un repas riche en graisses, tel que les repas recommandés dans les conseils généraux de nutrition. La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement.[52]

### Effet indésirable :

L'effet indésirable le plus fréquent est une augmentation des transaminases.

### **Interactions médicamenteuses :**

Le tezacaftor et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A. Les études in vitro ont montré que le tezacaftor est un substrat du transporteur d'influx OATP1B1 et des transporteurs d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP.

- Inducteurs du CYP3A : la rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Inhibiteurs du CYP3A : itraconazole, fluconazole, érythromycine, vérapamil, tous les aliments ou boissons contenant du pamplemousse
- Substrat Pg-P

#### 3.1.1.2.3 Elexacaftor

Plus récemment, le tezacaftor/ivacaftor a été associé à un autre correcteur : elexacaftor. L'elexacaftor et le tezacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lient à des sites différents sur la protéine CFTR. Comparativement à chaque molécule seule, ils ont un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaires de la protéine F508del-CFTR afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire.

Les essais cliniques pour l'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ont démontré une nette amélioration du VEMS à 24 semaines ainsi qu'une réduction significative des concentrations de chlorure dans la sueur, du taux d'exacerbation pulmonaire et une amélioration des scores de qualité de vie. [53]

##### 3.1.1.2.3.1 Médicaments commercialisés : Kaftrio® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

**Date d'obtention de l'AMM :** 21/08/2020

▼: Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

**Dosage :** KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg, comprimé pelliculé

**Indication :**

L'association fixe de ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, en association avec l'ivacaftor, a une AMM à partir de 6 ans. Selon la HAS, elle doit être prescrite d'emblée aux patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del (son bénéfice est plus important que celui de l'association fixe tezacaftor/ivacaftor dans ce cas), ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale (pour lesquels on ne dispose pas d'alternative). [48]

Depuis février 2022, la prescription de Kaftrio® est désormais éligibles pour tous les patients âgés de 12 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation F508del, quelle que soit la deuxième mutation. Une extension d'AMM est présente pour tous les patients âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins une mutation F508del, la procédure d'évaluation de la HAS pour le remboursement par l'Assurance Maladie est en cours.[54]

**Posologie :**

Âge	Dose du matin	Dose du soir
6 à < 12 ans, < 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, ≥ 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

Tableau 8 : Recommandations posologiques de Kaftrio®. [53]

### **Mode d'administration :**

Voie orale. Il convient de préciser aux patients qu'ils doivent avaler les comprimés en entier. Les comprimés ne doivent pas être croqués, cassés ou fractionnés dans la mesure où il n'existe pas actuellement de données cliniques documentant ces modalités d'emploi.

Les comprimés de Kaftrio doivent être pris avec un repas ou une collation riche en graisses. Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui contiennent du beurre ou de l'huile ou bien des œufs, du fromage, des fruits à coque, du lait entier ou de la viande. La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Kaftrio.[53]

### **Effets indésirables :**

Les effets indésirables les plus fréquents sont une augmentation des transaminases et une atteinte hépatique.

### **Intéactions médicamenteuses :**

- Inducteurs du CYP3A : rifampicine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis.
- Inhibiteurs du CYP3A : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine, clarithromycine, fluconazole, érythromycine, jus de pamplemousse
- Substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP

### 3.1.1.3 Les amplificateurs de la protéine CFTR

Les amplificateurs visent à cibler le dysfonctionnement du CFTR en augmentant la stabilité de l'ARNm. Il y aura donc une augmentation du nombre de protéines CFTR synthétisées en améliorant la traduction. Bien qu'ils ne ciblent pas des classes de mutations spécifiques, ils ne sont efficaces que contre les mutations où une protéine CFTR fonctionnelle ou modifiable est produite, ce qui signifie qu'ils auraient peu d'efficacité dans les mutations de classe I par exemple.

Des composés tels que le nesolicaftor ont démontré une capacité à augmenter l'expression du CFTR. Des essais sont en cours pour évaluer leur efficacité clinique, lorsqu'ils sont combinés soit avec d'autres composés amplificateurs soit des modulateurs de différentes classes. [46]

### 3.1.1.4 Les stabilisateurs de la protéine CFTR

Les stabilisants visent à lutter contre un défaut fonctionnel ou une instabilité de la protéine CFTR. Les stabilisants ciblent les mutations de classe VI ainsi que la classe II (mutation Phe508del) en visant à améliorer la stabilité du CFTR au niveau de la membrane. Plusieurs méthodes ont démontré une capacité à améliorer la stabilité du CFTR *in vitro*, notamment le facteur de croissance des hépatocytes, l'activation du facteur d'échange directement activé par l'AMPc 1 et l'inhibition de la S-nitrosoglutathion réductase.

Cavosonstat est un stabilisant qui agit par inhibition de la S-nitrosoglutathion réductase. Cependant, dans les essais cliniques de phase II, il n'a démontré aucune amélioration de la fonction pulmonaire ou de la concentration de chlorure dans la sueur lorsqu'il est associé au lumacaftor/ivacaftor ou à l'ivacaftor. Son développement clinique a été interrompu. [46]

### 3.1.2 Les agents de translectures

Certaines mutations, comme les mutations de classe I conduisent à des codons stop prématurés ou à des mutations non-sens qui entraînent une absence de protéine CFTR. Les patients porteurs de ces mutations ne pourront donc pas bénéficier des traitements modulateurs de la protéine CFTR. Les agents de translectures qui permettraient d'outrepasser des codons stop prématurés sont étudiés en vue de permettre la lecture complète du gène muté et donc la production de la protéine. [45]

Les aminoglycosides ont été les premiers agents de translectures découverts. Ce sont des antibiotiques qui interagissent avec le ribosome et entraînent un changement conformationnel de l'ARN ribosomal qui est normalement induit par l'appariement codon-anticodon. Par conséquent la traduction peut se poursuivre vers le codon de terminaison. La gentamicine présentait des effets bénéfiques chez les patients. Cependant, elle ne peut pas être utilisées de manière prolongée à cause de sa cytotoxicité (toxicité rénale et ototoxicité). Plusieurs études ont été réalisées pour développer des aminoglycosides chimiquement modifiés pour fournir une activité plus élevée et moins de toxicité.

Le criblage haut débit a identifié le PTC124 (Ataluren<sup>®</sup>) comme agent de translecture. L'administration systémique de PTC124 chez des modèles murins atteints de mucoviscidose exprimant la mutation CFTR-G542X a induit un rétablissement de la fonction CFTR. Cette petite molécule a été testée dans une étude clinique de phase II et a montré des résultats contradictoires. En effet aucun changement significatif du VEMS n'a été observé. La recherche clinique sur ce composé est désormais arrêtée.

Le développement de cette stratégie passe par l'approfondissement de nos connaissances des mécanismes moléculaires mis en jeu lors de la translecture. Il pourrait alors être envisageable de proposer des molécules adaptées aux différents codons stop, permettant ainsi une approche thérapeutique « allèle-spécifique ». [44], [55]



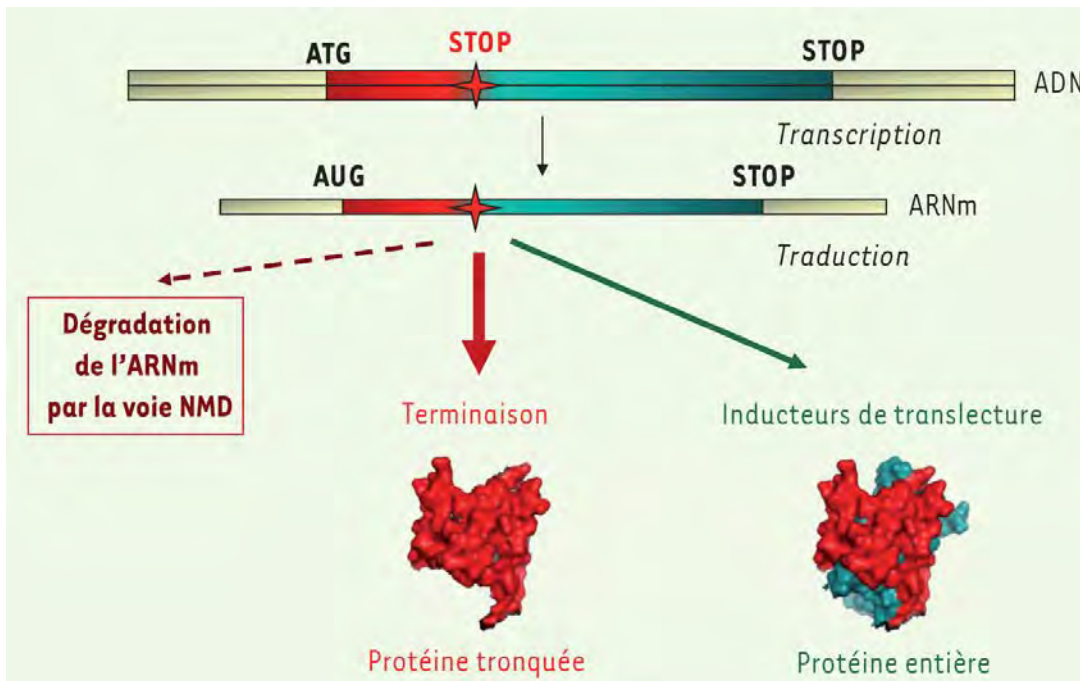


Figure 9 : Stratégie thérapeutique dans les maladies à codons stop. [56]

### 3.2 Thérapie génique

Historiquement, la première stratégie qui a émergé pour parvenir au traitement de la mucoviscidose a été de corriger les anomalies génétiques qui en sont responsables par thérapie génique. Il s'agit d'une approche qui utilise un vecteur viral modifié pour introduire dans les cellules souches pulmonaires du patients une version fonctionnelle du gène CFTR, qui va remplacer le gène muté. Les essais cliniques conduits jusqu'à présent ont été décevants car les vecteurs utilisés (adénovirus, lentivirus) se sont avérés immunogènes. Le succès du ciblage des cellules souches s'est quant à lui montré aléatoire.

Des vecteurs de synthèse sont aujourd'hui développés. Le premier d'entre eux, GL67A, donne des résultats positifs mais modestes. Ceci s'explique notamment par la difficulté de l'agent thérapeutique à pénétrer le mucus respiratoire pour atteindre les cellules cibles. Des travaux de formulation sont conduits pour améliorer ce paramètre et de nouveaux vecteurs

sont à l'étude. Leur efficacité devra ensuite être évaluée, lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en association avec des modulateurs de la fonction CFTR. La question du ciblage des organes gastro-intestinaux est aussi une difficulté pratique à l'utilisation de la thérapie génique.

D'autres approches de thérapie génique sont également développées :

- Apporter aux cellules l'information nécessaire à la production de protéines CFTR fonctionnelles sous la forme d'ARNm
- L'édition du gène CFTR grâce aux « ciseaux moléculaires » : le système CRISPR/Cas9
- L'utilisation d'oligonucléotides anti-sens qui consiste non pas à modifier le gène mais à corriger l'ARNm produit à partir du gène muté.[4]

### 3.2.1 Thérapie ciblant les miARN

#### 3.2.1.1 miARN

Les microARN (miARN) sont définis comme de petits ARN endogènes capables de réprimer l'expression de leurs gènes cibles. Aujourd'hui, on estime que plus de 60 % des gènes codant une protéine sont régulés par les miARN. La modulation de l'activité d'un seul miARN à la suite de l'inhibition de sa fonction ou de sa surexpression peut ainsi avoir un impact biologique important.

Les miARN apportent aux cellules l'information nécessaire à la production de protéines CFTR fonctionnelles, sous la forme d'ARNm. Puisque le gène muté conduit à la production de messagers anormaux, l'idée de cette approche est d'en apporter, directement *in situ*, qui permettent la synthèse de la protéine normale. Les premières études cliniques sont en cours. Les miARN sont aujourd'hui considérés comme des cibles thérapeutiques potentielles.[4]

### 3.2.1.2 Approche thérapeutique – antagoniste de miARN

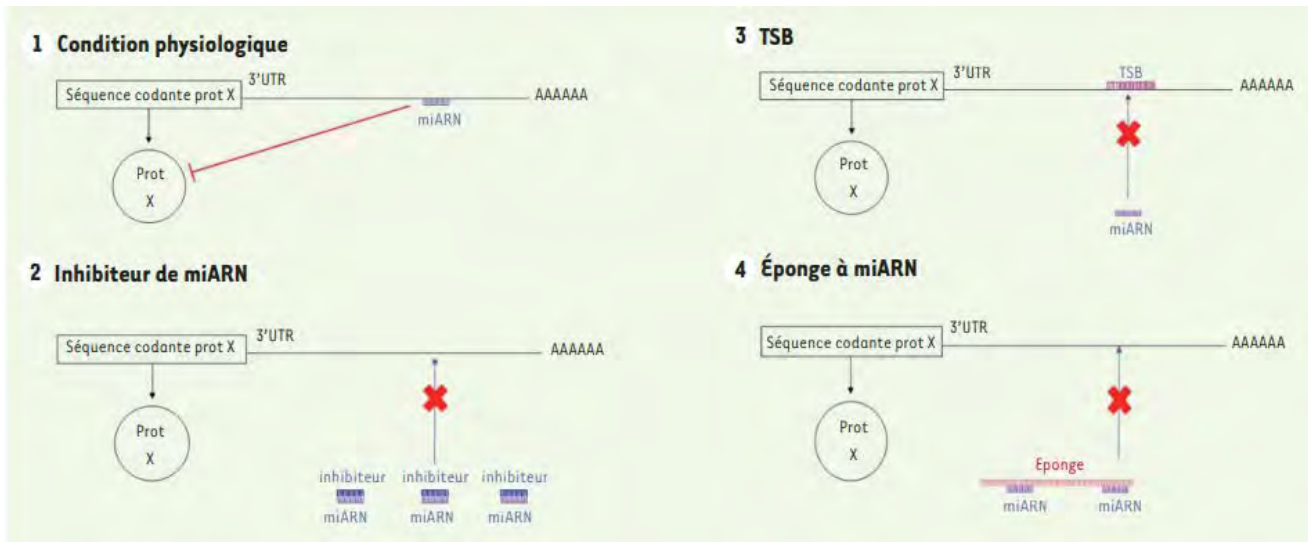


Figure 10 : Schéma représentant les différentes approches d'inhibition d'un miARN. [57]

Dans le cas de la mucoviscidose, le Target Site Blocker (TSB) est étudié. En se liant au 3'UTR de l'ARNm de CFTR, il empêche la fixation des miR-101 et miR-145. La transfection de ces molécules dans des cellules épithéliales bronchiques de patients atteints de mucoviscidose conduit à une augmentation de l'expression et de l'activité de CFTR, suggérant que ces TSB pourraient être utilisées en thérapeutique.

D'autres cibles sont envisagées, comme la protéine ANO1 qui est impliquée comme la protéine CFTR dans la sécrétion d'ions chlorures, la régulation du pH et la fluidité du liquide de surface des voies aériennes. Un TSB empêchant spécifiquement la fixation d'un miARN (miR-9) sur le 3'-UTR de l'ARNm du canal chlorure alternatif ANO1 permettait, dans des modèles *in vitro* et *in vivo*, d'augmenter son expression, son activité chlorure et la migration cellulaire, mais également la clairance mucociliaire. La restauration de ces paramètres, dérégulés à un niveau physiologique, permet de proposer aujourd'hui le TSB ANO1 comme stratégie thérapeutique potentielle.

Chaque patient serait susceptible de pouvoir bénéficier de ce type d'approche conduisant à l'activation d'une sécrétion chlorure indépendante de CFTR. Le TSB ANO1 a été administré par instillation intranasale aux animaux. Si cette molécule devait être utilisée chez l'homme, son mode d'administration nécessiterait d'être déterminé. L'inhalation semble en effet la méthode la plus adaptée, l'atteinte pulmonaire étant prédominante chez les patients. Cependant, les poumons des patients présentent des défauts d'accessibilité, comme l'obstruction des voies aériennes par le mucus, pouvant rendre l'administration difficile. Le passage du TSB à travers le mucus reste donc à étudier.[57]

### 3.2.2 Système CRISPR/Cas9

#### 3.2.2.1 Principe

Le système CRISPR/Cas9 est une approche qui repose sur l'édition du gène CFTR dit « gene editing ». Il permet d'envisager de corriger le gène CFTR par le biais d'une machinerie protéique capable de repérer la zone défectueuse, de l'isoler et de la remplacer par la partie normale du gène. Cette approche est prometteuse car les modifications génétiques qu'elle induit persistent pendant toute la vie de la cellule et évite l'utilisation d'ADN exogène.

Les premières études sur CRISPR/Cas9 pour développer une thérapie potentielle pour la mucoviscidose ont été publiées en 2013. Les chercheurs ont isolé des cellules souches intestinales de patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation F508del. Ils les ont ensuite développées *in vitro*, puis les ont transfectées avec des vecteurs basés sur CRISPR/Cas9 ciblant le locus CFTR. Une correction génétique réussie a été démontrée par séquençage.[44], [58]

Cette approche efficace *in vitro* nécessitera également des vecteurs efficaces pour l'administration *in vivo*. Elle reste néanmoins encore expérimentale, et sa mise en œuvre est compliquée par la difficulté à atteindre les cellules progénitrices épithéliales bronchiques.[4], [45]

### 3.2.3 Oligonucléotides anti-sens

#### 3.2.3.1 Principe

L'approche par les oligonucléotides anti-sens (OAS) consiste à faire produire par la cellule une version modifiée de la protéine qui lui fait défaut. Cette méthode consiste à injecter de petits OAS qui vont se fixer sur l'ARNm transcrit à partir du gène muté et en modifier l'épissage. Ceci est une étape importante avant sa traduction en protéine.

L'OAS inhalé via l'administration d'aérosols est une modalité thérapeutique émergente pour les maladies respiratoires avec une distribution de l'OAS à plusieurs types de cellules, y compris les cellules épithéliales des voies respiratoires où la fonction CFTR est altérée dans la mucoviscidose. De plus, la délivrance d'aérosols OAS est bien tolérée chez les rongeurs, les primates non humains et les humains. [59]

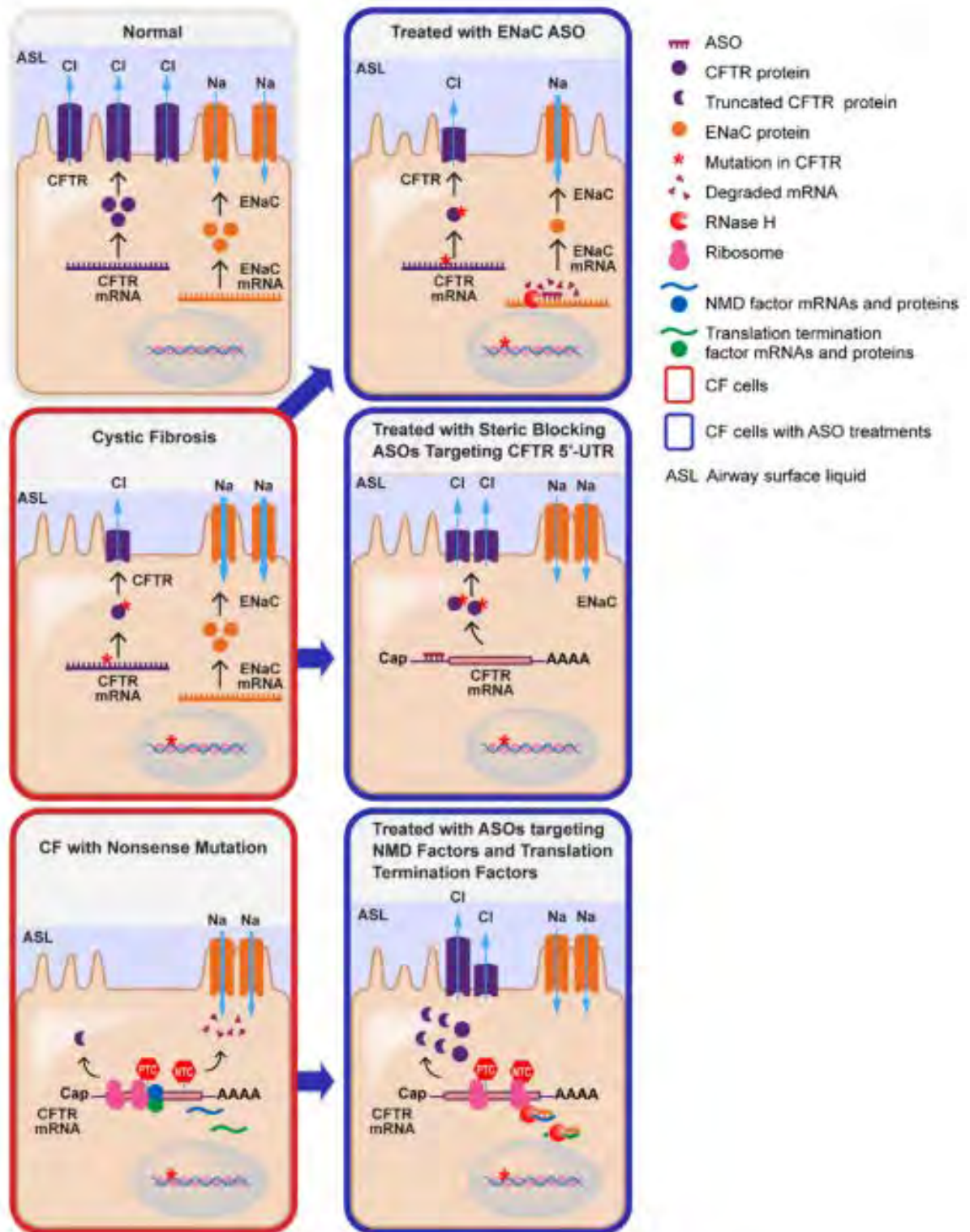


Figure 11 : Approches antisens pour la mucoviscidose. [59]

### 3.2.3.2 Oligonucléotides antisens bloquants stériques

Une stratégie indépendante des mutations consiste à réguler positivement la traduction de CFTR via des OAS bloquants stériques. En effet la traduction de CFTR est régulée par les éléments régulateurs de la traduction dans son ARNm. Des OAS uniformément modifiés peuvent se lier à des éléments régulateurs de la traduction dans la région 5'-UTR d'un ARNm pour réguler positivement sa traduction. Avec des OAS bloquants stériques qui se lient spécifiquement à 5'-UTR de l'ARNm CFTR, il y a une augmentation de l'expression de la protéine CFTR, ce qui conduit à une amélioration significative de la fonction CFTR lorsqu'il est combiné avec des correcteurs CFTR dans des cellules primaires dérivées de patients atteints de mucoviscidose. [59]

### 3.2.3.3 Oligonucléotides antisens ciblant les canaux ENaC

Une seconde stratégie pour les mutations qui ne peuvent pas être traitées par les modulateurs de CFTR consiste à réduire l'activité de la protéine ENaC, car son hyperactivité entraîne une déshydratation de la surface des voies respiratoires et une accumulation de mucus dans les poumons des patients atteints de mucoviscidose.

En développant des OAS qui ciblent l'ARNm d'ENaC il a été démontré sur des modèles murins de mucoviscidose que les OAS délivrés par aérosol réduisent l'expression d'ENaC. Cela entraîne une amélioration significative des phénotypes de la maladie, notamment sur l'hyperréactivité des voies respiratoires, la surproduction de mucus et l'inflammation avec une exposition systémique minimale. Cependant, aucun développement d'inhibiteur d'ENaC ne s'est, jusqu'à présent, traduit par un succès clinique. Les essais cliniques permettront de savoir si l'obstacle d'une administration suffisante inhalée dans les voies respiratoires obstruées par le mucus peut être surmonté chez les patients atteints de mucoviscidose. De plus, les effets

secondaires systémiques tels que l'hyperkaliémie, la courte durée de l'étude ou les exacerbations non liées à l'étude peuvent entraver le développement clinique d'un traitement par inhibiteur ENaC inhalé. [59], [60], [61]

#### 3.2.3.4 Oligonucléotides antisens ciblant la voie de désintégration médiée par le non-sens (NMD)

Une troisième stratégie, spécifique au CFTR avec des mutations non-sens consiste à réguler à la hausse l'expression des allèles non-sens du CFTR à l'aide d'OAS ciblant la voie NMD et la machinerie de terminaison de la traduction. Dans les cellules porteuses de la mutation CFTR-W1282X, la réduction médiée par OAS du facteur NMD régule positivement l'expression de l'ARNm et de la protéine W1282X, ce qui conduit à une meilleure activité du canal CFTR.

L'OAS a facilité la réduction des facteurs de terminaison de la traduction qui exerce un effet synergique pour augmenter la lecture en combinaison avec des agents de translecture. Des études sont actuellement en cours pour décrire les effets du traitement OAS chez divers mutants non-sens CFTR, la sécurité de l'inhibition NMD médiée par OAS et sa lecture traductionnelle dans les poumons. [59]

La technologie antisens peut fournir des thérapies prometteuses pour la mucoviscidose en particulier pour les patients présentant des mutations non-sens.

### 3.3 Essais cliniques

Afin de mettre sur le marché un nouveau médicament et le prescrire aux patients concernés, il faut au préalable apporter la preuve qu'il est efficace et bien toléré. Le seul moyen d'apporter ces preuves est de réaliser des essais cliniques.



### 3.3.1 Exemples d'essais cliniques en France

#### 3.3.1.1 Modulateur de la protéine CFTR [62]

Une étude de phase III est en cours pour évaluer l'effet de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor sur la tolérance glucidique chez des patients atteints de mucoviscidose présentant un métabolisme glucidique anormal. L'objectif principal est d'évaluer l'effet d'elexacaftor /tezacaftor /ivacaftor sur la tolérance au glucose de patients atteints de mucoviscidose et qui sont sujet à une intolérance au glucose ou un diabète. (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04599465)

Une autre étude de phase III est en cours. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et qui évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus présentant une mutation non F508del du gène CFTR. (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05274269)

#### 3.3.1.2 Infection [62], [63]

Le système respiratoire des patients atteints de mucoviscidose est très sensible aux infections. En effet, le dysfonctionnement de la protéine CFTR, et l'accumulation de mucus qu'il engendre, y créent un environnement favorable pour la colonisation par des microbes (bactérie, champignon, virus). La recherche s'attache à comprendre les mécanismes d'une telle colonisation afin d'enrayer l'action nuisible des microbes responsables de ces processus infectieux. Des antibiotiques permettant de lutter contre l'infection sont en cours de développement.

Une étude clinique internationale de phase III est en cours. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Tobi®, en comparaison avec un placebo, dans le traitement des infections précoces par *P. aeruginosa* chez des sujets atteints de mucoviscidose. Le traitement Tobi® a reçu une autorisation de mise sur le marché en France en 2000 pour le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. La durée totale du traitement pour le patient sera d'environ 15 mois avec 10 visites prévues au centre de l'étude (2 périodes de traitement de 28 jours suivies d'une période de 28 jours sans traitement et d'un suivi de 12 mois). (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT01082367)

### 3.3.1.3 Inflammation [62], [64]

L'inflammation est une réaction de défense immunitaire déclenchée, entre autres par la détection de micro-organismes ou d'un de leurs composants par les cellules immunitaires innées de l'organisme. Elle a pour conséquence d'initier et de mobiliser l'activation des cellules immunitaires chargées d'inactiver ou d'éliminer ces micro-organismes. L'inflammation est un processus bénéfique qui peut devenir néfaste en cas de réaction excessive ou mal contrôlée. Le traitement de l'inflammation consiste donc à rétablir le juste équilibre afin d'en préserver l'effet protecteur tout en limitant l'effet néfaste.

Alors que les progrès dans la prise en charge de la mucoviscidose augmentent l'espérance de vie des patients, d'autres problématiques émergent : l'impact de l'inflammation intestinale chronique sur l'état nutritionnel et le risque élevé de cancers digestifs. L'utilisation de laxatifs pour fluidifier les sécrétions digestives et restaurer un écosystème digestif proche du sujet sain pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique de cette inflammation intestinale. Une étude est en cours sur l'effet d'un traitement par polyéthylène glycol sur l'inflammation intestinale associée à la mucoviscidose chez l'enfant. (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04458129)

#### 3.3.1.4 Transplantation pulmonaire [62], [65]

La transplantation pulmonaire est indiquée pour les patients atteints de mucoviscidose et évoluant vers une insuffisance respiratoire chronique irréversible. Il arrive encore que le greffon ne soit plus toléré. Ce rejet est dû, dans plus de 50% des cas, à la survenue d'une dysfonction chronique du greffon se manifestant le plus souvent par une bronchiolite oblitérante.

Un essai clinique de phase III est en cours pour évaluer l'efficacité du Nintedanib, un inhibiteur de tyrosine kinases, dans le traitement du syndrome de bronchiolite oblitérante de grade 1-2 chez les patients transplantés pulmonaires. Il s'agit d'un essai qui évalue l'efficacité du Nintedanib dans le traitement du syndrome de bronchiolite oblitérante post-transplantation. Il permet de comparer le taux de déclin du VEMS sur 6 mois chez les patients greffés pulmonaires et porteurs d'une bronchiolite oblitérante traités par Nintedanib à une dose de 150 mg deux fois par jour par rapport à ceux traités par placebo. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03283007)

#### 3.3.2 Exemples d'essais cliniques en Europe

L'ECFS est une société d'experts européens et internationaux dans tous les domaines de la recherche sur la mucoviscidose.

L'objectif du réseau européen d'essais cliniques sur la mucoviscidose est d'intensifier la recherche clinique dans le domaine de la mucoviscidose et d'apporter de nouveaux médicaments aux patients le plus rapidement possible. Cela se caractérise par :

- Un partage de l'expertise entre les chercheurs dévoués à la mucoviscidose.
- Une implication et une coopération avec les organisations de patients.

- Une centralisation de la revue des protocoles d'essais cliniques en collaboration avec l'industrie pharmaceutique.
- Un soutien de la conduite d'études dans les sites faisant partie du réseau.
- Une normalisation des procédures de recherche et des paramètres de résultats.
- Une formation du personnel du site.[66]

Le réseau d'essais cliniques ECFS (ECFS-CTN) donne actuellement accès à 57 grands centres de mucoviscidose expérimentés, situés dans 17 pays différents à travers l'Europe et qui prennent en charge 21 500 patients adultes et pédiatriques atteints de mucoviscidose.



Figure 12 : Cartographie des différents pays du réseau Clinical Trials Network. [66]

### 3.3.2.1 Modulation CFTR [67]

Une étude de phase III débutée le 17 janvier 2022 porte sur l'évaluation d'elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez des sujets atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans. Cette étude évaluera l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'efficacité de la trithérapie. (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05153317)

### 3.3.2.2 Anti-infectieux [68]

En Allemagne, un essai clinique débuté le 19 juillet 2021 propose « un nouveau schéma posologique de posaconazole pour les patients pédiatriques atteints de mucoviscidose et d'infection à *Aspergillus* (cASPerCF) ». (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04966234)

Cette étude fournira de nouvelles informations concernant :

- La prévalence de l'infection à *Aspergillus* chez les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose âgés de 8 à 17 ans.
- La définition de la dose optimale chez un nombre limité d'enfants et d'adolescents atteints de mucoviscidose et d'infection à *Aspergillus* âgés de 8 à 17 ans.
- L'évaluation de l'efficacité de ce schéma posologique pour traiter l'infection à *Aspergillus* chez les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose afin d'éclairer les futurs essais d'efficacité.

### 3.3.3 Exemples d'essais cliniques dans le monde

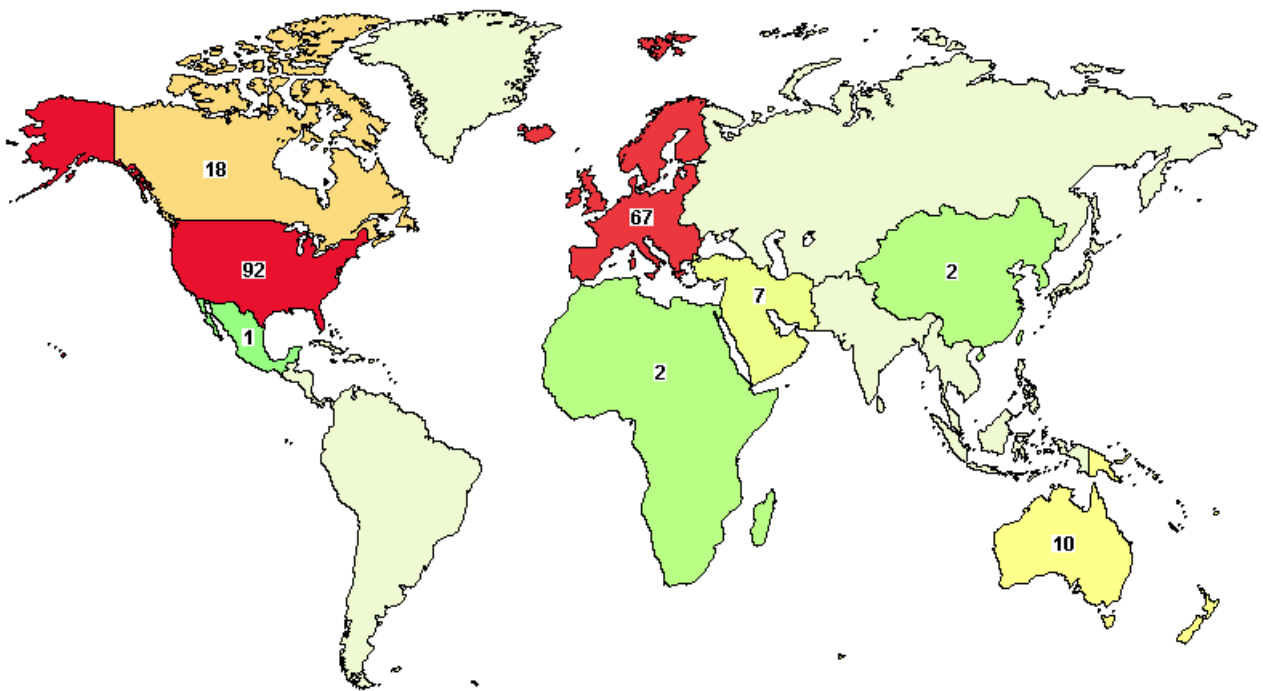


Figure 13 : Cartographie des différents essais cliniques sur la mucoviscidose dans le monde.[69]

#### 3.3.3.1 Aux Etats-Unis [70], [71]

Une étude de phase III débutée le 14 septembre 2021 porte sur la thérapie combinée à VX-121 (un modulateur de la protéine CFTR) chez des participants atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour F508del et une mutation fonctionnelle minimale. (ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT05033080)

Une étude de phase II porte sur l'administration de ABBV-3067 (potentiateur de la protéine CFTR) seules et en association avec ABBV-2222 (correcteur de la protéine CFTR) chez

des sujets atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del. Dans cette étude, les participants recevront ABBV-3067 et ABBV-2222 pour voir si le traitement améliore la fonction pulmonaire des participants. (Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT03969888)

### 3.3.3.2 En Australie [72]

Une étude de phase II pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'ELX-02 (correcteur de la protéine CFTR) chez les patients atteints de mucoviscidose avec au moins un allèle G542X. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04126473)

Jusqu'à 16 patients seront inscrits dans l'essai. Chaque patient recevra 5 doses croissantes par jour et par la voie sous-cutanée comme suit :

- 0,3 mg/kg
- 0,75 mg/kg
- 1,5 mg/kg

## Conclusion

Depuis la découverte du gène CFTR à la fin des années 1980, la recherche fondamentale portant sur l'expression des gènes mutants et la biologie de cette protéine a permis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie et les relations génotype-phénotype de la mucoviscidose. Les premiers traitements disponibles permettaient de soulager les symptômes et de limiter les complications de cette maladie. Ces dernières années, de nombreuses innovations thérapeutiques ont vu le jour, notamment avec l'essor des traitements modulateurs de la protéine CFTR.

Grâce aux traitements symptomatiques et modulateurs de la protéine CFTR, une amélioration du pronostic vital de la maladie pourra être observée, pour la majorité des personnes souffrant de mucoviscidose. Une amélioration de la qualité de vie des patients a été observée et le nombre de transplantations pulmonaires a diminué. Les études en cours permettront d'évaluer la tolérance à long terme des modulateurs de la protéine CFTR.

Un défi majeur pour l'avenir sera de développer des thérapies qui soient efficaces chez tous les patients, c'est-à-dire qui ne soient pas spécifiques à une classe de mutation. Les essais cliniques fournissent des preuves de l'efficacité des nouveaux médicaments, mais de nombreux groupes de patients ne sont pas inclus. De nouvelles approches seront nécessaires pour assurer un accès équitable aux nouvelles thérapies pour tous les patients atteints de mucoviscidose.



## Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

## Références bibliographiques

- [1] F. Becq, « CFTR et mucoviscidose, une histoire cinquantenaire », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2021, doi: 10.1051/medsci/2021089.
- [2] « Comprendre la mucoviscidose ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose> (consulté le 28 octobre 2021).
- [3] P. Coudert et L. Daulhac-Terrail, « De nouveaux espoirs de traitements dans la mucoviscidose », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 604, p. 46-50, mars 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.01.014.
- [4] « Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/> (consulté le 28 octobre 2021).
- [5] J.-C. Mercier et P. Foucaud, « Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose », *Bull. Académie Natl. Médecine*, mai 2022, doi: 10.1016/j.banm.2022.01.027.
- [6] C. Férec, « La mucoviscidose - Du gène à la thérapeutique », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2021, doi: 10.1051/medsci/2021085.
- [7] C. Fonseca, J. Bicker, G. Alves, A. Falcao, et A. Fortuna, « Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments », *Pharmacol. Res.*, vol. 162, p. 105267, déc. 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.105267.
- [8] C. Bareil et A. Bergougnoux, « CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology », *Arch. Pédiatrie*, vol. 27, p. eS8-eS12, févr. 2020, doi: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0.
- [9] G. Veit *et al.*, « From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations », *Mol. Biol. Cell*, vol. 27, n° 3, p. 424-433, févr. 2016, doi: 10.1091/mbc.e14-04-0935.
- [10] « La mucoviscidose ». Consulté le: 20 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49.pdf>
- [11] « La transmission de la mucoviscidose », *Association Grégory Lemarchal*. <http://www.association-gregorylemarchal.org/> (consulté le 20 novembre 2021).

- [12] A. Munck, D. Cheillan, M.-P. Audrezet, D. Guenet, et F. Huet, « Dépistage néonatal de la mucoviscidose », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 5, Art. n° 5, mai 2021, doi: 10.1051/medsci/2021051.
- [13] « Dépistage de la mucoviscidose et conseil génétique ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage> (consulté le 20 novembre 2021).
- [14] H. Lafoeste, L. Regard, C. Martin, G. Chassagnon, et P.-R. Burgel, « Complications aiguës respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 74, n° 5, p. 267-278, oct. 2018, doi: 10.1016/j.pneumo.2018.09.004.
- [15] M. Fayon, Y. Ladipo, F. Galodé, S. Debelleix, et P. Reix, « Atteinte respiratoire précoce dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, Supplement, p. 12S9-12S14, déc. 2016, doi: 10.1016/S0929-693X(17)30057-X.
- [16] D. Hubert et M. Le Bourgeois, « Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte », *Arch. Pédiatrie*, vol. 19, p. S17-S19, mai 2012, doi: 10.1016/S0929-693X(12)71102-8.
- [17] J. Stuart Elborn, « Cystic fibrosis », *The Lancet*, vol. 388, n° 10059, p. 2519-2531, nov. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- [18] « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose ». Consulté le: 13 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
- [19] « Symptômes digestifs », *Vaincre la Mucoviscidose*, 27 novembre 2014. <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs> (consulté le 21 novembre 2021).
- [20] A. Munck *et al.*, « Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adult cystic fibrosis », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 32, n° 6, p. 566-585, juin 2015, doi: 10.1016/j.rmr.2014.12.008.
- [21] L. Kessler et M. Abély, « Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, p. 12S21-12S32, déc. 2016, doi: 10.1016/S0929-693X(17)30059-3.
- [22] D. Debray, E. Mas, A. Munck, M. Gérardin, et H. Clouzeau, « Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 23, n° 12, Supplement, p. 12S15-12S20, déc. 2016, doi: 10.1016/S0929-693X(17)30058-1.

- [23] K. Cheng, D. Ashby, et R. L. Smyth, « Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 12, 2014, doi: 10.1002/14651858.CD000222.pub3.
- [24] « Mucoviscidose : quel traitement ? » <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/traitement> (consulté le 14 décembre 2021).
- [25] « Les CRCM mucoviscidose », *Association Grégory Lemarchal*. <http://www.association-gregorylemarchal.org/> (consulté le 14 décembre 2021).
- [26] « Mucoviscidose », *Institut Pasteur*, 6 octobre 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose> (consulté le 30 novembre 2021).
- [27] S. Lahzami et L. P. Nicod, « Thérapies inhalées dans la mucoviscidose », *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-318/therapies-inhalees-dans-la-mucoviscidose> (consulté le 11 janvier 2022).
- [28] A. P. Jones et C. Wallis, « Dornase alfa for cystic fibrosis », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010, p. CD001127.pub2. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub2.
- [29] G. Coste, « Médicaments utilisés pour la nébulisation », *Actual. Pharm.*, vol. 58, n° 588, p. 46-51, sept. 2019, doi: 10.1016/j.actpha.2019.05.028.
- [30] A. T Hill *et al.*, « British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults », *Thorax*, vol. 74, n° Suppl 1, p. 1-69, janv. 2019, doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
- [31] « Résumé des caractéristiques du produit - IPRATROPIUM TEVA 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62345380&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (consulté le 22 mai 2022).
- [32] « Résumé des caractéristiques du produit - ATROVENT 0,50 mg/1 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69720897&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (consulté le 25 janvier 2022).
- [33] « Résumé des caractéristiques du produit - TERBUTALINE ARROW 5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69720897&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65683309&typedoc=R#RcpPro  
pPharmacodynamiques (consulté le 25 janvier 2022).

- [34] « Résumé des caractéristiques du produit - SALBUTAMOL ARROW 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65981280&typedoc=R#RcpPro pPharmacodynamiques> (consulté le 25 janvier 2022).
- [35] M. Abély, « Traitement de l'inflammation bronchique dans la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 14, n° 11, p. 1350-1355, nov. 2007, doi: 10.1016/j.arcped.2007.06.029.
- [36] Q. Menetrey, C. Dupont, R. Chiron, et H. Marchandin, « Bactéries émergentes dans la mucoviscidose et les dilatations des bronches hors mucoviscidose. Le point de vue du microbiologiste », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 37, n° 7, p. 561-571, sept. 2020, doi: 10.1016/j.rmr.2020.06.006.
- [37] « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Evaluation diagnostique et prise en charge des affections liées ou associées à CFTR ». Consulté le: 27 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds\\_affections\\_liees\\_ou\\_associees\\_a\\_cftr-vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_affections_liees_ou_associees_a_cftr-vf.pdf)
- [38] « Quels sont les traitements contre la mucoviscidose ? Association Grégory Lemarchal », *Association Grégory Lemarchal*. <http://www.association-gregorylemarchal.org/> (consulté le 14 décembre 2021).
- [39] C. Safi, Z. Zheng, E. Dimango, C. Keating, et D. A. Gudis, « Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: Diagnosis and Medical Management », *Med. Sci.*, vol. 7, n° 2, Art. n° 2, févr. 2019, doi: 10.3390/medsci7020032.
- [40] D. Debray, « L'atteinte hépatique de la mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 19, p. S23-S26, mai 2012, doi: 10.1016/S0929-693X(12)71104-1.
- [41] S. Sugny et A. Fuchs, « L'activité physique adaptée comme intervention non médicamenteuse pour les enfants et adolescents vivant avec la mucoviscidose », *Kinésithérapie Rev.*, vol. 18, n° 194, p. 26, févr. 2018, doi: 10.1016/j.kine.2017.11.047.
- [42] L. Iordache, J. Gaudelus, D. Hubert, et O. Launay, « Vaccination des patients atteints de mucoviscidose », *Arch. Pédiatrie*, vol. 19, p. S36-S39, mai 2012, doi: 10.1016/S0929-693X(12)71108-9.
- [43] « GETHEM - Education Thérapeutique et Mucoviscidose ». <https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/index.php> (consulté le 9 décembre 2021).

- [44] I. Pranke, A. Golec, A. Hinzpeter, A. Edelman, et I. Sermet-Gaudelus, « Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine », *Front. Pharmacol.*, vol. 10, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00121.
- [45] G. Thouvenin, M. Ruffin, et H. Corvol, « Mucoviscidose : un second souffle », *Perfect. En Pédiatrie*, vol. 4, n° 1, p. 5-9, mars 2021, doi: 10.1016/j.perped.2020.11.002.
- [46] D. H. Tewkesbury, R. C. Robey, et P. J. Barry, « Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy », *Breathe*, vol. 17, n° 4, déc. 2021, doi: 10.1183/20734735.0112-2021.
- [47] « Kalydeco, INN-ivacaftor ». Consulté le: 13 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220107154241/anx\\_154241\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220107154241/anx_154241_fr.pdf)
- [48] « Maladies rares - Mucoviscidose | Recommandations | VIDAL Campus ». [https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies\\_rares/mucoviscidose/](https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies_rares/mucoviscidose/) (consulté le 9 décembre 2021).
- [49] G. B. Rogers, S. L. Taylor, L. R. Hoffman, et L. D. Burr, « The impact of CFTR modulator therapies on CF airway microbiology », *J. Cyst. Fibros.*, vol. 19, n° 3, p. 359-364, mai 2020, doi: 10.1016/j.jcf.2019.07.008.
- [50] « Médicament KALYDECO 50MG SACHET 56 - Infos médicaments ». <https://www.bcbdexther.fr> (consulté le 15 avril 2022).
- [51] « Médicament ORKAMBI 150MG/188MG GRANUL SACH 56 - Infos médicaments ». <https://www.bcbdexther.fr> (consulté le 15 avril 2022).
- [52] « Symkevi, INN-tezacaftor & ivacaftor ». Consulté le: 22 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_fr.pdf)
- [53] « Kaftrio, INN-elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ». Consulté le: 15 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_fr.pdf)
- [54] « Kaftrio® enfin accessible à tous les patients de 12 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del », *Vaincre la Mucoviscidose*, 18 février 2022. [https://www.vaincrelamuco.org/2022/02/18/kaftrio-enfin-accessible-tous-les-patients-de-12-ans-et-plus-porteurs-dau-moins-une](https://www.vaincrelamuco.org/2022/02/18/kaftrio-enfin-accessible-tous-les-patients-de-12-ans-et-plus-porteurs-dau-moins-une-mutation-f508del) (consulté le 15 mai 2022).

- [55] I. Fajac et C. E. Wainwright, « New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis », *Presse Médicale*, vol. 46, n° 6, Part 2, p. e165-e175, juin 2017, doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.024.
- [56] C. Floquet, J.-P. Rousset, et L. Bidou, « Thérapie spécifique d'allèle - Suppression de mutations non-sens par des inducteurs de « translecture » », *médecine/sciences*, vol. 28, n° 2, Art. n° 2, févr. 2012, doi: 10.1051/medsci/2012282018.
- [57] P. Bardin, F. Sonnevile, et O. Tabary, « Mucoviscidose : dans la ligne des miR », *médecine/sciences*, vol. 34, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2018, doi: 10.1051/medsci/20183406015.
- [58] N. Savic et G. Schwank, « Advances in therapeutic CRISPR/Cas9 genome editing », *Transl. Res.*, vol. 168, p. 15-21, févr. 2016, doi: 10.1016/j.trsl.2015.09.008.
- [59] A. Christopher Boyd *et al.*, « New approaches to genetic therapies for cystic fibrosis », *J. Cyst. Fibros.*, vol. 19, p. S54-S59, mars 2020, doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.012.
- [60] M. A. Mall, « ENaC inhibition in cystic fibrosis: potential role in the new era of CFTR modulator therapies », *Eur. Respir. J.*, p. 2000946, juill. 2020, doi: 10.1183/13993003.00946-2020.
- [61] R.-J. Shei, J. E. Peabody, N. Kaza, et S. M. Rowe, « The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis », *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 43, p. 152-165, déc. 2018, doi: 10.1016/j.coph.2018.09.007.
- [62] « Répertoire | Vaincre la Mucoviscidose - Répertoire des essais cliniques ». <https://essaiscliniques.vaincrelamuco.org/repertoire/pa2> (consulté le 16 avril 2022).
- [63] Novartis Pharmaceuticals, « A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of Inhaled Tobramycin Nebuliser Solution (TOBI®) for the Treatment of Early Infections of P. Aeruginosa in Cystic Fibrosis Subjects Aged From 3 Months to Less Than 7 Years », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT01082367, juin 2016. Consulté le: 24 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01082367>
- [64] University Hospital, Bordeaux, « EFFECT OF POLYETHYLENE GLYCOL TREATMENT ON INTESTINAL INFLAMMATION ASSOCIATED WITH CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04458129, juill. 2020. Consulté le: 24 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458129>
- [65] Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, « A Multi-center, Randomised, Double-blind Trial of Nintedanib in Lung Transplant (LTx) Recipients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) Grade 0p-1-2 », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration

NCT03283007, mai 2022. Consulté le: 26 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03283007>

- [66] « Présentation | Société européenne de la mucoviscidose (ECFS) ». <https://www.ecfs.eu/ctn> (consulté le 16 avril 2022).
- [67] Vertex Pharmaceuticals Incorporated, « A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT05153317, avr. 2022. Consulté le: 25 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153317>
- [68] Bambino Gesù Hospital and Research Institute, « Prospective Validation and Clinical Evaluation of a New Posaconazole Dosing Regimen for Children and Adolescents With Cystic Fibrosis and Aspergillus Infection », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT04966234, juill. 2021. Consulté le: 25 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04966234>
- [69] « Search of: Cystic Fibrosis - Results on Map - ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?cond=Cystic+Fibrosis&map=> (consulté le 29 avril 2022).
- [70] Vertex Pharmaceuticals Incorporated, « A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT05033080, mai 2022. Consulté le: 25 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033080>
- [71] AbbVie, « A Phase 2 Study of ABBV-3067 Alone and in Combination With ABBV-2222 in Cystic Fibrosis Subjects Who Are Homozygous for the F508del Mutation », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT03969888, mai 2022. Consulté le: 25 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969888>
- [72] Eloxx Pharmaceuticals, Inc., « A Phase 2 Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Dose Levels of Subcutaneously Administered ELX-02 in Patients With Cystic Fibrosis With at Least One G542X Allele », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT04126473, févr. 2022. Consulté le: 25 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04126473>



---

**RESUME en français**

Depuis la découverte du gène défectueux CFTR, en 1989, les travaux de recherche se sont accentués. La diversité des mutations de ce gène et leurs conséquences cliniques expliquent la difficulté à développer des traitements curatifs. L'amélioration de l'espérance de vie des patients qui a été obtenue depuis une trentaine d'années a uniquement reposé sur l'ensemble des soins préventifs et symptomatiques qui sont prodigués dès le plus jeune âge. Cependant, depuis quelques années, les progrès de la recherche sur la compréhension des mécanismes régulant l'expression du CFTR ont permis d'ouvrir une ère de traitements innovants et efficaces qui rétablissent en partie la fonction assurée par le gène CFTR. Ils devraient prochainement conduire à une véritable évolution de l'espérance de vie des patients.

---

**Titre et résumé en Anglais :**

THE STATE-OF-PLAY FOR THE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS IN 2021

Since the discovery of the defective CFTR gene in 1989, research work has increased. The diversity of mutations of this gene its clinical consequences explain the difficulty in developing curative treatments. The improvement in the life expectancy of patients, which has been achieved over the past thirty years, has been based solely on all the preventive and symptomatic care that has been provided from an early age. However, in recent years, the breakthrough in understanding the mechanisms regulating CFTR expression has opened up an era of innovative and effective treatments that partially restore the function provided by the CFTR gene. They should soon lead to a real change in the life expectancy of patients.

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie

---

**MOTS-CLES :**

Mucoviscidose, CFTR, Traitements, Médicaments

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, Chemin des Maraichers  
31 400 TOULOUSE

**Directeur de thèse :** DOUIN Victorine