

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

ANNEE: 2023

THESE 2023 / TOU3 / 2138

THESE D'EXERCICE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Julie SEMBRES

**EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PHARMACIENS
D'OFFICINE SUR LA MUCOVISCIDOSE ET LES STRATEGIES
THERAPEUTIQUES APPLIQUEES ET CREATION D'UN OUTIL
PEDAGOGIQUE DESTINE AUX PHARMACIENS OFFICINAUX**

Le 21 décembre 2023

Directeur de thèse : Peggy GANDIA
Directeur de thèse : Isabelle RECOCHE

JURY

Président : Peggy GANDIA
1^{er} assesseur : Isabelle RECOCHE
2^{ème} assesseur : Bernard CHAMPANET
3^{ème} assesseur : Maryam RASTEGARI

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
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. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
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
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

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 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
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) 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 DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A mon directeur de thèse, madame Gandia Peggy, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour m'avoir encadrée et accompagnée tout au long de ce travail. Je souhaite également vous remercier pour votre disponibilité, ainsi que tous vos précieux conseils qui ont permis d'envisager ce travail sous un autre angle.

Au madame Recoche Isabelle, Pharmacien hospitalier, pour m'avoir aiguillée vers ce sujet, pour votre aide et votre grande réactivité.

A Mr Bernard Champanet, pharmacien officinal, qui me fait l'honneur de participer au jury de ma thèse. Vous avez accepté avec bienveillance de siéger parmi les membres de ce jury et d'évaluer mon travail.

A Madame Rastegari, pharmacien d'officine, pour avoir accepté de participer à mon jury, et ton soutien.

A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir donné l'opportunité et les moyens de faire ces études. Merci de m'avoir soutenue et supportée dans tout ce que j'ai entrepris.

A mon petit frère Loïc, pour tous nos bons moments passés ensemble, pour ton soutien au quotidien.

A mes amies,

Léa, mon binôme, merci de m'avoir soutenue dans les moments difficiles et de doutes, d'avoir su me motiver, et m'avoir encouragée à ne pas abandonner mes objectifs.

Audrey, mon binôme de BU et soirées. Merci pour toutes ces aventures partagées : soirées, voyages, révisions.

Alis, merci d'être toujours présente pour moi y compris pour nos après-midis goutés.

Emmanuelle, merci pour tous ces week-ends au bord de la mer à la découverte de « chez toi ».

Julie, merci de m'avoir enseigné l'art de l'organisation et les fou rire avec tes snaps.

À Aude pour ta gentillesse et bienveillance et tes conseils running qui ne sont toujours pas mis en application.

Elisa, thank you for your help in English. Merci d'être toujours présente depuis la paces.

Camille, merci de m'avoir accompagnée toutes ces années, et me soutenir dans mes projets.

Marie, toujours présente depuis le collège. Merci d'être un exemple de persévérance et de combativité toujours avec le sourire. Merci pour tous ces trajets covoit.

A toutes les équipes qui m'ont accompagnées et formées depuis le début de mes études, merci.

Table des matières

Introduction	12
Partie 1 : Synthèse bibliographique	13
1.1. Epidémiologie :	13
1.2. Dépistage néonatal de la mucoviscidose	15
1.2.1. Le dépistage systématique	15
1.2.2. Autres méthodes de diagnostic	17
1.2.3. Diagnostic prénatal de la mucoviscidose	18
1.2.4. Diagnostic pré-implantatoire de la mucoviscidose.....	19
1.2.5. Diagnostic tardif	19
1.2.6. Annonce de diagnostic et prise en charge	20
1.2.7. Etude génétique de CFTR	20
1.3. Physiopathologie :.....	21
1.3.1. Gène et protéine CFTR.....	21
1.3.2. Les différentes classes de mutation	23
1.3.3. La relation phénotype - mutation	25
1.3.4. Expression de la protéine CFTR dans les tissus	26
1.3.5. La modulation d'expression de CFTR.....	27
1.4. Physiopathologie des atteintes d'organes	29
1.4.1. Atteintes pulmonaires	29
1.4.2. Pathologies digestives.....	38
1.4.3. Autres atteintes	45
1.5. Traitements.....	50
1.5.1. Traitements symptomatiques	51
1.5.1.1.5.3.6 Aminosides	64
L.....	64
1.5.2. Nouvelles thérapeutiques ciblées de la mucoviscidose	77
1.5.3. Autres thérapeutiques et prévention	91
1.5.4. Futurs traitements : Thérapie génique : des vecteurs aux ciseaux génétiques.....	92
Partie 2 : Etude de terrain.....	95
2.1. Matériel et méthode	97
2.1.1. Recherche formations.....	97
2.1.2. Elaboration du questionnaire.....	97

2.1.3. Création d'un outil pédagogique pour les officinaux	103
2.2. Résultats	103
2.2.1. Résultats recherche des formations	103
2.2.2. Résultats du questionnaire	107
2.2.3. Création de la vidéo	108
2.3. Discussion	109
Conclusion	110

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : EVOLUTION DU NOMBRE DE MALADES DEPUIS 1992 EN FRANCE (4)	13
FIGURE 2 : PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE DANS LE MONDE EN 2015 (5)	14
FIGURE 3 : PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE PAR DEPARTEMENT DE RESIDENCE (NOMBRE DE PATIENTS POUR 100 000 HABITANTS)(4).....	15
FIGURE 4 : DEPISTAGE NEONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE EN FRANCE (15)	17
FIGURE 5 : MESURE DE LA DIFFERENCE DE POTENTIEL NASAL EPITHELIAL (21)	18
FIGURE 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU GENE ET DE LA PROTEINE CFTR ET DE LA LOCALISATION CHROMOSOMIQUE DU GENE CFTR. STRUCTURE DE LA PROTEINE CFTR, COMPOSITION DU DOMAINE FONCTIONNEL (26)	22
FIGURE 7 : EXPRESSION DE LA PROTEINE CFTR DANS LES DIFFERENTS TISSUS DU CORPS HUMAIN (36)	26
FIGURE 8 : ROLE DE CFTR DANS LE TRANSPORT TRANSEPITHELIAL PULMONAIRE.....	29
FIGURE 9 : CASCADE PHYSIOPATHOLOGIQUE DES ATTEINTES PULMONAIRES DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MUCOVISCIDOSE (5)	30
FIGURE 10 : POURCENTAGE DE PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET INFECTES PAR DIFFERENTES BACTERIES TOUT AU LONG DE LEUR VIE(4)	33
FIGURE 11 : POURCENTAGE DE PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET INFECTES PAR DIFFERENTES BACTERIES TOUT AU LONG DE LEUR VIE (4)	35
FIGURE 12: ROLE DE CFTR DANS LE TRANSPORT TRANSEPITHELIAL PANCREATIQUE.....	38
FIGURE 13 : SCHEMA DU DEVELOPPEMENT DU DIABETE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE (75).....	44
FIGURE 14 : SCHEMA DU MODE D'ACTION DES AMINOSIDES (109)	56
FIGURE 15: SCHEMA DU MODE D'ACTION DES POLYMYXINES (112)	57
FIGURE 16 : SCHEMA DU MODE D'ACTION DES MACROLIDES (117).....	59
FIGURE 17 : SCHEMA DU MODE D'ACTION DES FLUOROQUINOLONES (119)	60
FIGURE 18 : MECANISME D'ACTION DES GLYCOPEPTIDES (120)	61
FIGURE 19 : MECANISME D'ACTION DES CARBAPENEMES (121)	62
FIGURE 20 : ACTION DU SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETROPRIME DANS LA FORMATION DES BASES DE L'ADN (122)	63
FIGURE 21 : MECANISME D'ACTION DE L'ASSOCIATION PIPERACILLINE /TAZOBACTAM (123)	64
FIGURE 22 : SCHEMA DU FONCTIONNEMENT D'UN NEBULISEUR PNEUMATIQUE (128)	66
FIGURE 23 : SCHEMA DU FONCTIONNEMENT D'UN NEBULISEUR A ULTRasons (129)	67
FIGURE 24 : SCHEMA DU FONCTIONNEMENT D'UN NEBULISEUR A TAMIS VIBRANT (128) ...	68
FIGURE 25 : EXEMPLE DE DISPOSITIFS AEROSOL DOSEUR	70
FIGURE 26 : SCHEMA DE L'UTILISATION D'UN AEROSOL PRESSURISE AVEC CHAMBRE D'INHALATION (134).....	70
FIGURE 27 : EXEMPLES DE DISPOSITIFS INHALATEURS DE POUDRE SECHE	71
FIGURE 28 : MECANISME D'ACTION DES ANTI-H2 ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (135).....	72
FIGURE 29 : COMPOSITION DES ACIDES BILIAIRES CHEZ L'HOMME SANS ET AVEC TRAITEMENT PAR ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE (136)	74
FIGURE 30 : MODE D'ACTION DES CORRECTEURS DE CFTR DE TYPE 1 (132).....	83

FIGURE 31 : LIEU D’ACTION DU ORKAMBI.....	84
FIGURE 32 : ACTION DE TEZACAFTOR/ELEXACAFTOR/IVACAFTOR DANS UNE CELLULE D’UN PATIENT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE (158).....	89
FIGURE 33 : SCHEMA DE L’APPORT D’ARN MESSAGER AUX CELLULES (167)	93
FIGURE 34 : SCHEMA DU FONCTIONNEMENT DU SYSTEME CRISPR/CAS9 (168).....	94
FIGURE 35 : CARTE DE FRANCE DES FACULTES DE PHARMACIE (POINT VERT : LES FACULTES AYANT UN UNE MENTION DE LA MUCOVISCIDOSE DANS LEUR PROGRAMME ; POINT ORANGE : LES FACULTES AVEC PROGRAMME ACCESSIBLE ET N’EN FAISANT PAS MENTION ; POINT NOIR : LES FACULTES SANS ACCES AU PROGRAMME ET SANS MENTION SUR LEUR SITE INTERNET DE LA MUCOVISCIDOSE).....	104
FIGURE 36 : GRAPHIQUE DU NOMBRE DE FACULTES EN FRANCE QUI MENTIONNENT LA MUCOVISCIDOSE DANS LEUR PROGRAMME.....	105

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : INTERPRETATION DU DOSAGE TRYPSINE IMMUNO-REACTIVE.....	16
TABLEAU 2 : SCHEMA DES DIFFERENTES CLASSES DE MUTATION (32)	23
TABLEAU 3 : REPARTITION DES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES ET ORL PAR CLASSE D’AGE (4)	32
TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATHOLOGIES DIGESTIVES ET HEPATIQUES PAR CATEGORIES D’AGE (4).....	39
TABLEAU 5 : REPARTITION DES AUTRES ELEMENTS DE MORBIDITE PAR CLASSE D’AGE (4) ...	45
TABLEAU 6 : LISTE NON EXHAUSTIVE DE MEDICAMENTS PRESCRITS CHEZ UN INDIVIDU ATTEINT DE LA MUCOVISCIDOSE	51
TABLEAU 7 : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES AEROSOLS PNEUMATIQUES ET ULTRASONIQUES (130)	68
TABLEAU 8 : COMPARATIF ENTRE LES DEUX AEROSOLS MAJORITAIREMENT RETROUVES EN PHARMACIE (132,133).....	69
TABLEAU 9 : PRINCIPALES INTERACTIONS RETROUVEES AVEC LES MODULATEURS DE CFTR (ROUGE : CONTRE-INDIQUE ; ORANGE : SURVEILLANCE DES CONCENTRATIONS NECESSAIRE ; VERT : ADAPTATION DES DOSES POSSIBLES ; BLANC : PAS DE DONNEES).78	
TABLEAU 10 : CONDUITE A TENIR EN CAS D’OUBLI D’UNE PRISE D’UN DES TRAITEMENTS VISANT A CORRIGER CFTR.....	80
TABLEAU 11 : VARIATION CHEZ LES PERSONNES HOMOZYGOTES F508DEL	81
TABLEAU 12 : INTERACTIONS DES INDUCTEURS ET INHIBITEURS DES CYTOCHROMES (118,144).....	82
TABLEAU 13 : INTERACTIONS RETROUVEES AVEC LE LUMACAFTOR (118)(151)	86
TABLEAU 14 : INTERACTIONS RETROUVEES AVEC L’ASSOCIATION TEZACAFTOR ET IVACAFTOR (118).....	88
TABLEAU 15 : INTERACTIONS RETROUVEES AVEC L’ASSOCIATION TEZACAFTOR, ELEXACAFTOR ET IVACAFTOR (118)	90

Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

ACE : Enzyme Conversion de l'Angiotensine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ASC : Aire Sous la Courbe

ATP : Adénosine Triphosphate

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNO : Complément Nutritionnel Oraux

CRCM : Centre de Référence des Maladies Rares

DDP : Différence De Potentiel

DFASP : Diplôme de Formation Approfondie en Sciences Pharmaceutiques

DFGSP : Diplôme de Formation Générale en Sciences Pharmaceutiques

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

DU : Diplôme Universitaire

ENaC : Epithelial Na Channel

GST : Glutathion S-Tranferase

HLA : Human Leucocyte Antigen

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRA : Insuffisance Rénale Aigüe

IRS : Inhibiteur Recapture Sérotonine

Kb : Kilo base

LCI : Lung Clearance Index

MBL : Mannose Binding Lectin

MOOC : Massive Open Online Course

MSD : Membrane Spinning Domain

NBD : Nucleotide Binding Domain

NO : Monoxyde d'azote

ORL : Oto-Rhino-Larynx

PBP : Penicillin Binding Protein

PCR : Polymerisation Chain Reaction

PKA : Protéine Kinase A

PKC : Protéine Kinase C

PNDS : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

QCM : Questionnaire à Choix Multiples

RCP : Résumé Caractéristique Produit

SCID : Syndrome Immunodéficience Combinée Grave

SSH : Sérum Salé Hypertonique

TGF β : Transforming Growth Factor Beta

TIR : Trypsine Immuno Reactive

TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha

VEMS : Volume Expiré Maximum Seconde

Introduction

La mucoviscidose également appelée fibrose kystique est la maladie génétique la plus fréquente en France avec en 2021, 7513 personnes recensées porteuses de la maladie dans le registre français. En France, cette maladie concerne environ une naissance sur 4000.

Cette maladie est évoquée pour la première fois au Moyen-âge, par des médecins qui remarquent que les enfants dont la peau possède une saveur salée, ne vivent pas longtemps (1). En 1936, le professeur Guido Fanconi, pédiatre suisse, décrit une relation entre la maladie cœliaque, la fibrose kystique du pancréas et une dilatation des bronches ; c'est l'une des premières descriptions de la mucoviscidose. En 1946, l'origine génétique de la maladie est établie grâce aux travaux d'Andersen et de Hodges : la mucoviscidose résulte d'une mutation autosomique récessive. En 1953, il est prouvé une augmentation de la concentration en chlorure de sodium dans la sueur des enfants atteints. Le gène responsable de la maladie, appelé gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) a été identifié en 1989, il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR. Ce gène intervient dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente (rencontrée chez environ 80% des malades en France) est la mutation F508del.

La mucoviscidose est une pathologie complexe qui requiert une prise en charge pluridisciplinaire. Les traitements étaient uniquement symptomatiques et depuis peu des traitements spécifiques ciblant la protéine CFTR ont obtenus l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les traitements symptomatiques portent essentiellement sur la prise en charge de l'insuffisance respiratoire, des infections et leurs exacerbations qui entraînent au fur et à mesure des lésions irréversibles. La prise en charge de l'atteinte digestive et nutritionnelle est également un aspect important du traitement. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire.

Les pharmaciens jouent un rôle important dans la délivrance des nombreux médicaments prescrits afin d'éviter toute interaction ou erreur de posologie. Face à ces traitements, notamment les nouvelles molécules modulatrices de CFTR, les pharmaciens d'officine n'ont souvent pas les connaissances nécessaires pour renseigner les patients sur ses traitements.

La première partie de cette thèse est une synthèse bibliographique consacrée à la mucoviscidose. La deuxième partie porte sur l'évaluation des connaissances du pharmacien officinal grâce à un questionnaire. En vue de répondre aux besoins de connaissance sur cette thématique, une capsule vidéo de quelques minutes a été réalisée pour les pharmaciens d'officine.

Partie 1 : Synthèse bibliographique

1.1. Epidémiologie :

La mucoviscidose est la maladie rare à transmission autosomique récessive la plus fréquente. Les deux allèles hérités de chacun des parents sont mutés. Cette maladie touche plus de 105 000 personnes dans le monde (2). En 2021, 7513 patients atteints sont recensés en France. Cette population est en augmentation depuis plusieurs années grâce à une meilleure prise en charge (3) (Figure 1). La mucoviscidose tend donc à devenir une maladie chronique de l'adulte, dans les pays développés.

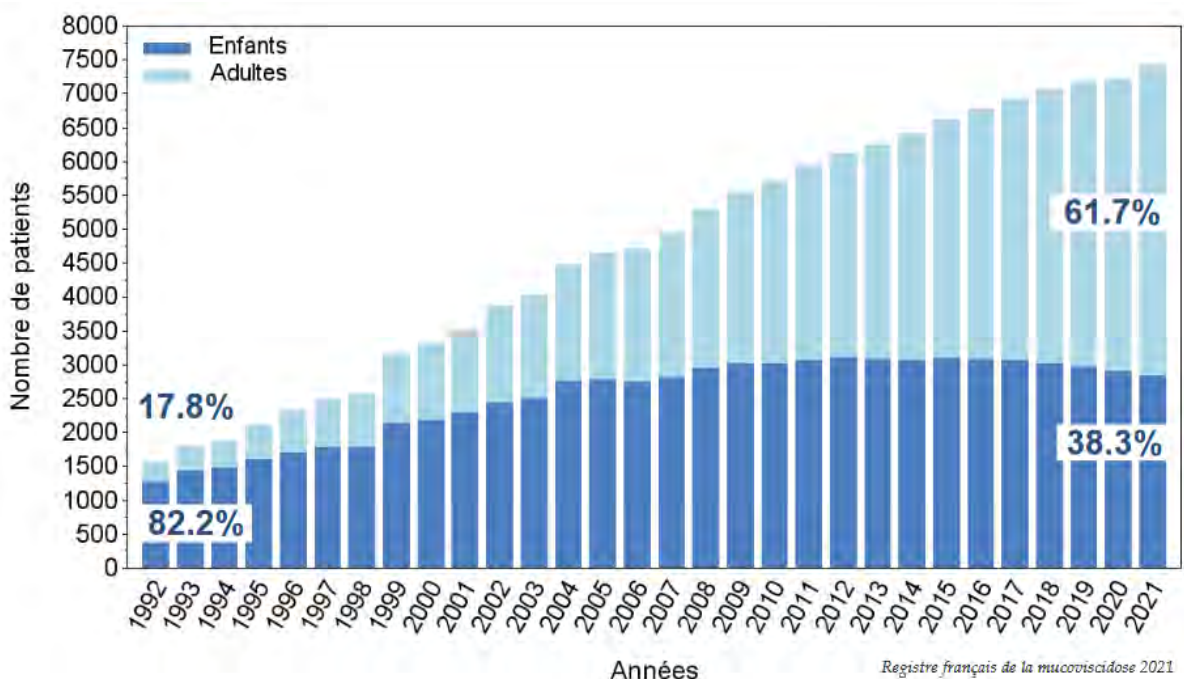


Figure 1 : Evolution du nombre de malades depuis 1992 en France (4)

L'âge moyen des patients continue d'augmenter passant de 19 ans en 2011 à 25 ans en 2021. L'âge moyen de décès est passé de 26,4 en 2011 à 43 ans en 2021(4).

La fréquence des hétérozygotes (individus ayant une copie du gène défectueux et une copie saine), porteurs sains de la maladie, concerne 4 % de la population occidentale.

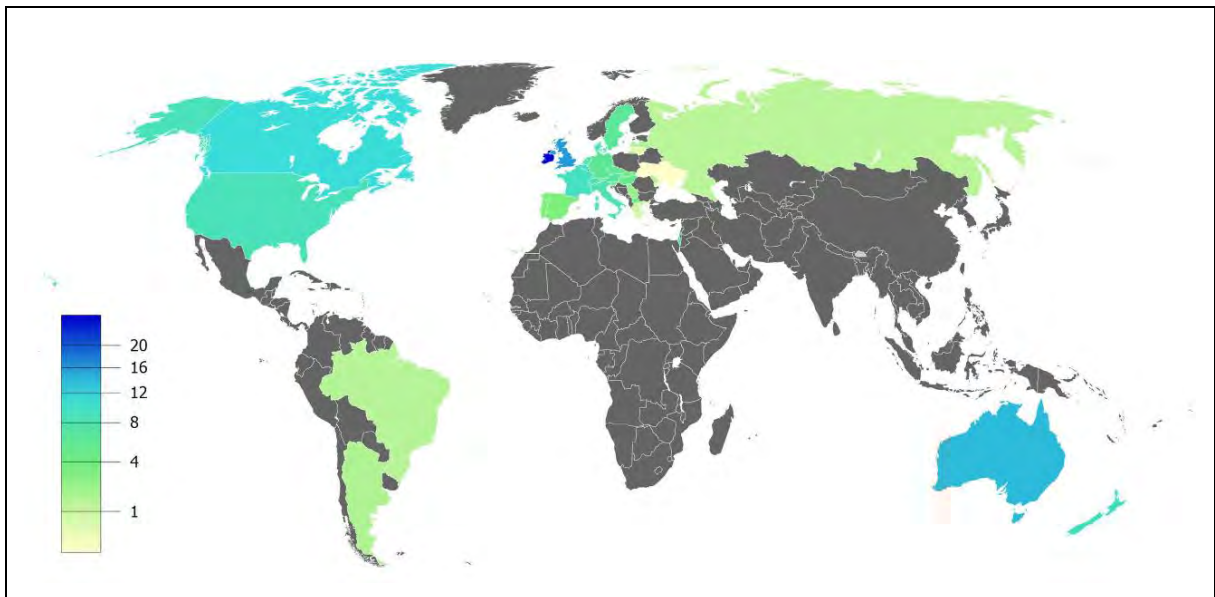


Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose dans le monde en 2015 (5)

La prévalence de la mucoviscidose est variable à l'échelle de la planète (Figure 2). On retrouve de nombreux cas en Europe et Amérique du Nord et très peu de cas en Afrique et en Asie (6). Un enfant sur 3500 naît avec cette maladie en Europe du nord (7) tandis qu'en Amérique et Asie cela représente 1 naissance sur 30 000 (8). Au sein d'une même population, l'incidence varie selon l'origine ethnique (9).

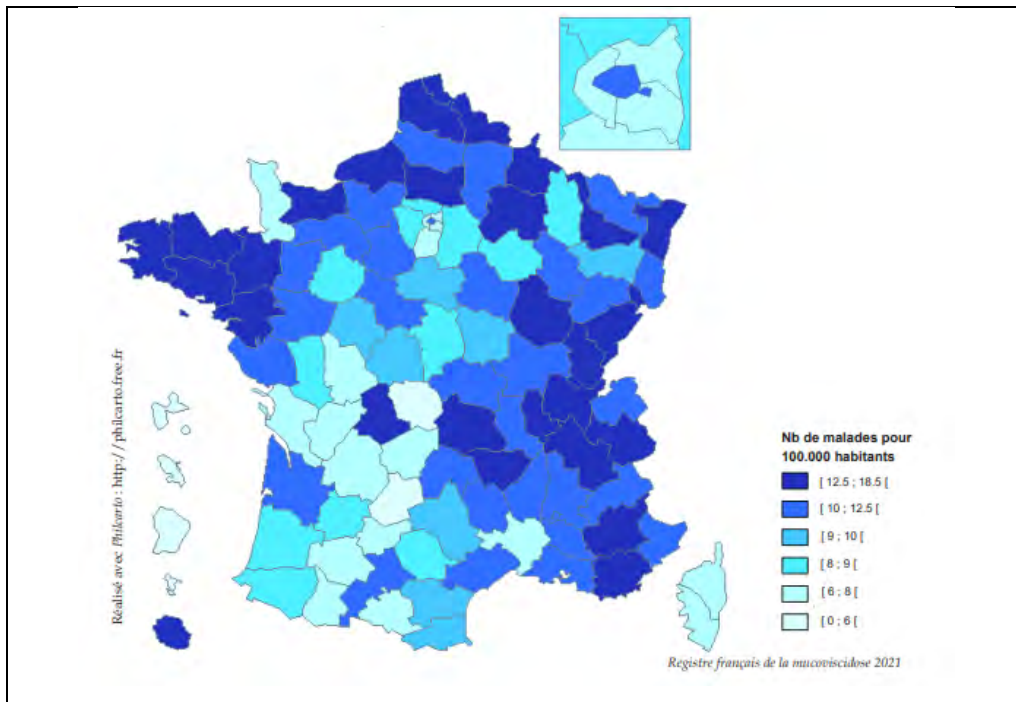


Figure 3 : Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (nombre de patients pour 100 000 habitants)(4)

En France, des disparités de prévalence de la maladie existent. La région Bretagne et Provence-Alpes-Côte d’Azur sont les régions qui possèdent la plus grande prévalence (Figure 3).

1.2. Dépistage néonatal de la mucoviscidose

1.2.1. Le dépistage systématique

Depuis 2002, le dépistage généralisé de la mucoviscidose à la naissance a été mis en place (10–13). Le dépistage néonatal systématique permet la prise en charge du nouveau-né dans un centre de soins spécialisé dès le diagnostic et la mise en route d’un traitement précoce (14,15) (Figure 4). Seuls quelques rares cas de mucoviscidose modérée ne seront identifiés qu’à un âge plus avancé, voire adulte.

Le dépistage systématique se déroule en deux temps : la première étape est un dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) dans le sang des nouveau-nés au troisième jour de vie, par le prélèvement de quelques gouttes de sang au talon. Cette substance est une enzyme pancréatique dont le passage dans le sang est favorisé par l’obstruction in utero des canaux pancréatiques par du mucus. Un taux supérieur à 60 mmol/l est associé à un risque élevé de mucoviscidose (16). Un taux inférieur à 30 mmol/l écarte la possibilité de présence de la pathologie chez l’individu et un taux intermédiaire entre 30 et 60 mmol/l est un résultat

indéterminé (17,18) (Tableau 1). Ce seul test ne peut suffire à diagnostiquer la maladie. Le dosage de la trypsine immuno-réactive est considéré comme non concluant chez 0,6% les nouveaux nés, le nombre de faux positifs est de 1 ‰ et le nombre de faux négatifs 3,2 % (15).

En cas de taux élevé, la deuxième étape est la recherche de mutations parmi les plus fréquentes par analyse PCR (Polymerase Chain Reaction). La PCR permet de connaître précisément la séquence des deux copies du gène CFTR du patient (19).

En présence d'une ou de deux mutations du gène, un test de la sueur complémentaire est systématiquement réalisé. Il permet de doser les ions chlorures après avoir déclenché la sudation du patient. Le taux est anormalement élevé chez les malades atteints de mucoviscidose. Il est aussi utilisé chez les enfants ou adultes qui n'ont pas bénéficié du dépistage néonatal. Si aucune mutation n'est identifiée, il faut effectuer de nouveau un dosage de la trypsine immuno-réactive à 21 jours de naissance. En cas de résultat supérieur à 60 mmol/l à nouveau, un test à la sueur est effectué (12).

DOSAGE	INTERPRETATION
≤ 29mmol/L	Résultat Normal
30mmol/L – 59mmol/L	Résultat Indéterminé
≥ 60mmol/L	Résultat Pathologique

Tableau 1 : Interprétation du dosage trypsine immuno-réactive

Si le test de la sueur est négatif chez un patient présentant une seule mutation, l'hétérozygotie du nouveau-né est annoncée aux parents et entraînera la proposition d'une consultation de conseil génétique (Figure 4).

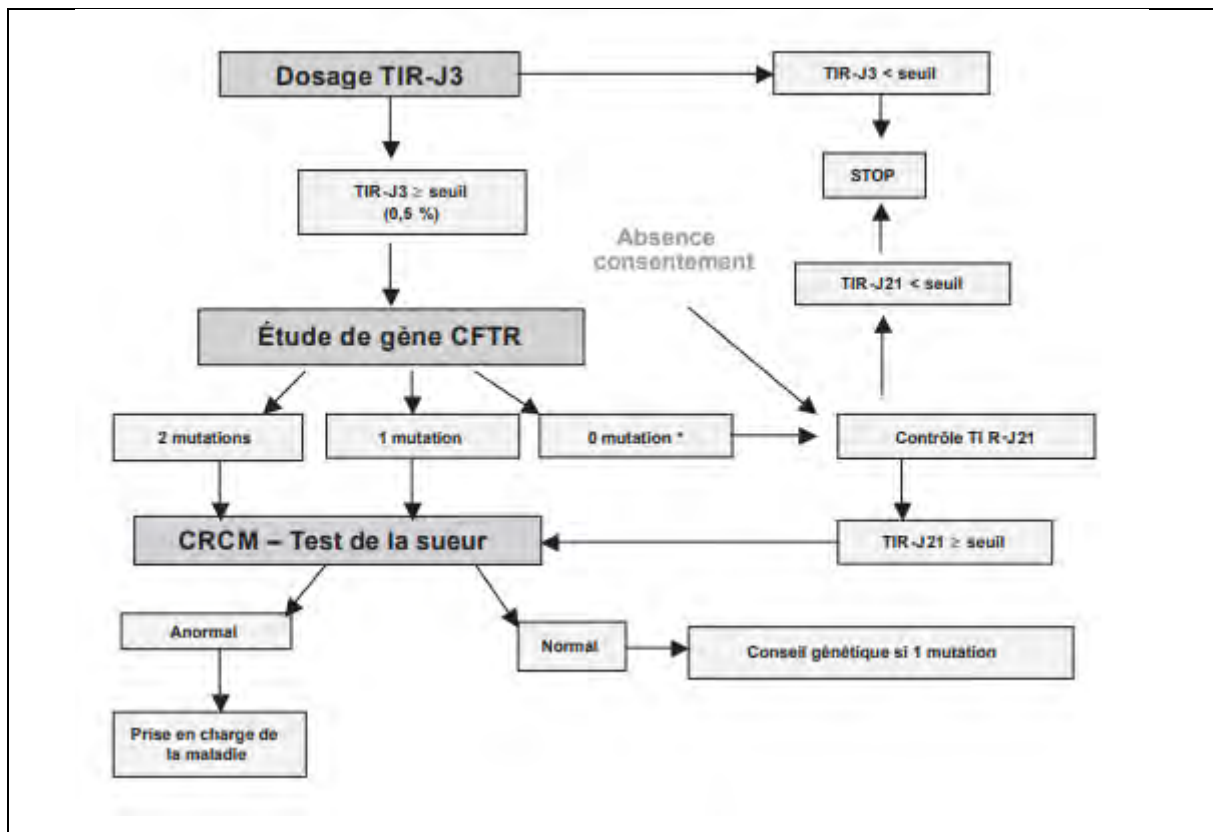


Figure 4 : Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France (15)

1.2.2. Autres méthodes de diagnostic

Dans les cas où le diagnostic est difficile, une mesure de la différence de potentiel transépithélial sur muqueuse nasale (DDP nasale) ou intestinale (court-circuit sur biopsie rectale) est effectuée. Le transport des ions à travers l'épithélium nasal/intestinal entraîne une différence de potentiel mesurable de manière simple et peu invasive (10).

Pour la mesure transépithéliale nasale, une électrode est positionnée dans les cornets inférieurs des fosses nasales. L'électrode de référence est collée sur la face interne de l'avant-bras. Une solution est injectée au niveau nasal et la mesure s'effectue grâce à un millivoltmètre (20)(Figure 5).

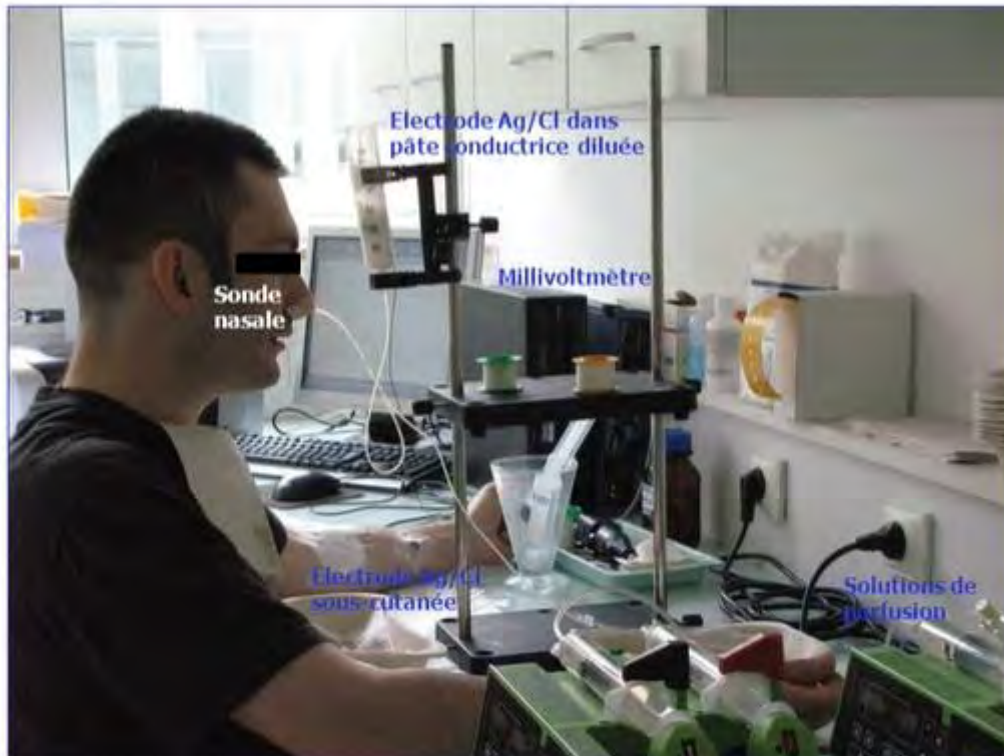


Figure 5 : Mesure de la différence de potentiel nasal épithélial (21)

1.2.3. Diagnostic prénatal de la mucoviscidose

Le diagnostic prénatal de la mucoviscidose consiste à prélever du liquide amniotique au cours d'une amniocentèse ou des cellules du placenta dans l'utérus de la femme enceinte, afin de réaliser une analyse génétique de l'embryon (11).

Il peut être proposé aux femmes enceintes :

- En début de grossesse, après un conseil génétique ;
- Lors du suivi échographique des femmes enceintes, l'observation d'un intestin hyperéchogène peut être le signe d'un bouchon muqueux intestinal provoqué par la maladie. Dans ce cas, une analyse génétique est conduite chez les parents à la recherche de mutations CFTR. S'ils sont porteurs, l'analyse sera portée chez le fœtus par une amniocentèse.

Le prélèvement des cellules n'est pas un geste anodin. Dans 1 % des cas, une fausse couche survient dans la semaine qui suit le prélèvement (11).

Si le diagnostic prénatal montre que l'enfant souffre de mucoviscidose, les parents peuvent demander une interruption médicalisée de la grossesse.

1.2.4. Diagnostic pré-implantatoire de la mucoviscidose

Les couples dans lesquels existe une personne malade et ceux qui ont déjà un enfant atteint de mucoviscidose bénéficient d'un conseil génétique. Ces rendez-vous sont notamment l'occasion de proposer une enquête génétique familiale. Ce travail permet d'identifier les porteurs sains de la famille : si les deux futurs parents sont concernés, ils pourront bénéficier, s'ils le souhaitent, d'un diagnostic prénatal ou d'une procréation médicalement assistée avec diagnostic préimplantatoire.

Un diagnostic pré-implantatoire de la mucoviscidose peut être réalisé en cas de fécondation *in vitro* et après conseil génétique. Il consiste à réaliser une analyse génétique de cellules embryonnaires pour sélectionner un embryon non malade à implanter dans l'utérus de la future mère (22).

1.2.5. Diagnostic tardif

Chez les personnes n'ayant pas bénéficié d'un diagnostic néonatal, la mucoviscidose peut être suspectée en présence de certains symptômes (23) :

- Diarrhée chronique, stéatorrhée, malabsorption
- Iléus méconial
- Retard de croissance
- Symptômes respiratoires
- Atteinte hépatique
- Déshydratation
- Obstruction intestinale distale
- Pancréatite
- Polypes nasaux
- Prolapsus rectal
- Sinusite chronique symptomatique
- Stérilité

1.2.6. Annonce de diagnostic et prise en charge

Pour toute annonce de diagnostic et prise en charge, le patient est orienté vers un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). La mucoviscidose touche de multiples organes et nécessite l'intervention de plusieurs corps professionnels. C'est pour assurer une prise en charge globale et optimale des patients qu'ont été créés en 2002 les CRCM. Il en existe 45 en France, répartis sur le territoire pour s'adapter au mieux à la prévalence de la maladie (11).

Leurs missions :

- Confirmer le diagnostic, l'annoncer aux familles et leur expliquer la maladie
- Mettre en place l'approche thérapeutique
- Coordonner les soins
- Réaliser les examens
- Avoir une activité de recherche

L'équipe pluridisciplinaire réunie autour du patient peut comporter plusieurs intervenants : médecins (pédiatre, pneumologue, gastro-entérologue, diabétologue), kinésithérapeute, infirmiers, diététicien, psychologue, assistant social, pharmaciens hospitaliers etc.

1.2.7. Etude génétique de CFTR

L'étude du gène Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) chez un patient permet de :

- Confirmer un diagnostic
- Apporter des éléments de pronostic pour une prise en charge adaptée
- Adapter le traitement en fonction des mutations
- Proposer un conseil génétique aux parents, au patient et à sa famille.

L'étude génétique chez les parents d'un patient porteur de mutations identifiées est proposée pour :

- Confirmer le statut d'homozygote pour une mutation ou d'hétérozygote composite pour deux mutations, et par conséquent le diagnostic de mucoviscidose

- Proposer un diagnostic prénatal ou préimplantatoire dans la perspective d'une prochaine grossesse
- Cibler le conseil et l'étude génétique chez les autres membres de la famille, asymptomatiques majeurs.

L'étude génétique est également proposée aux conjoints de patients et de porteurs sains, dans la perspective d'un projet parental.

Un test génétique n'est pas proposé aux frères et sœurs mineurs asymptomatiques d'un patient, s'ils présentent un test de la sueur négatif (< 30 mmol/L), sauf en présence de la mutation c.3718-2477C>T (3849+10kbC>T).

1.3. Physiopathologie

1.3.1. Gène et protéine CFTR

Le gène responsable de la mucoviscidose est appelé CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (24). Le gène a été identifié en 1989 (25). Il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR intervenant dans le transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Ce gène de 180 kilobases (kb) comprenant 27 exons. Il code une protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés (26). Cette protéine CFTR est un canal chlore localisé au pôle apical des cellules épithéliales pulmonaires, glandes sous-muqueuses des voies respiratoires. Elle est présente également au niveau des cellules acineuses du pancréas exocrine, du tractus gastro-intestinal et des glandes sudoripares. Elle joue un rôle clé dans la régulation du volume du liquide qui recouvre la surface des voies aériennes et dans la régulation de sa concentration en sel et de son pH. Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente (rencontrée chez environ 80 % des malades en France) est la mutation F508del (1).

C'est à partir de 1991 que de nombreuses équipes apportent les preuves expérimentales que CFTR est un canal ionique sélectif pour les ions chlorure (27–29).

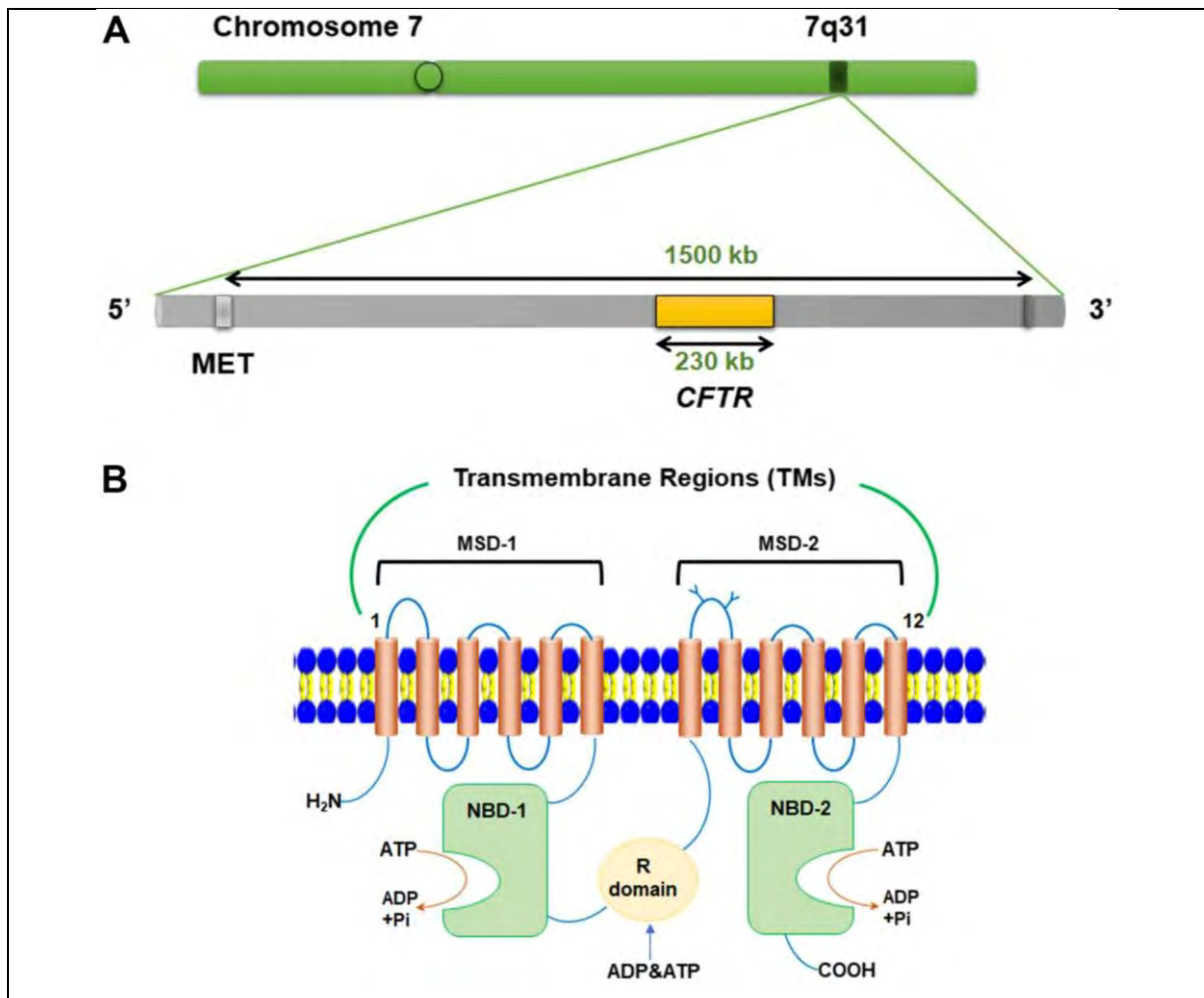


Figure 6 : Représentation schématique du gène et de la protéine CFTR et de la localisation chromosomique du gène CFTR. Structure de la protéine CFTR, composition du domaine fonctionnel (26)

La protéine CFTR fait partie de la famille des ABC (ATP binding protéine) transporteurs (5)(Figure 6). Les membres de cette famille ont une organisation commune en quatre domaines. Deux domaines hydrophobes transmembranaire MSD-1 et MSD-2 servent à l'ancrage de la protéine dans la membrane plasmique. Deux autres domaines sont localisés sur la face cytoplasmique de la membrane et jouent un rôle moteur et régulateur de l'activité de transport. Ces domaines appelés NBD-1 et NBD-2 (nucleotide binding domain 1 et 2) sont des sites de fixation et d'hydrolyse de l'ATP fournissant l'énergie nécessaire pour le transport du soluté (30). Le dernier domaine est le domaine R, un domaine de régulation dont le rôle est de permettre l'ouverture du canal (par des modifications de conformation de la protéine) après sa phosphorylation et par interaction avec les domaines NBD. Ce dernier est spécifique de CFTR. Il comporte des sites de phosphorylation par les protéines kinases A et C. L'étape de phosphorylation du domaine R par les PKA et PKC est indispensable à l'ouverture du canal

chlore. La phosphorylation du domaine R permet l'activité d'hydrolyse de l'ATP des domaines NBD-1 et NBD-2. L'hydrolyse de l'ATP par NBD-1 ouvre CFTR, alors que l'hydrolyse d'ATP par NBD2 ferme le canal.

Cette protéine permet un passage des ions chlore. Au niveau des glandes exocrines il participe à l'équilibre électrolytique des sécrétions nécessaires au fonctionnement de nos organes.

1.3.2. Les différentes classes de mutation

Il est recensé plus de 2000 mutations différentes pour la protéine CFTR (31). Les mutations du gène CFTR sont classées en 6 catégories différentes (Tableau 2). Ces multiples mutations peuvent avoir des impacts très différents sur la protéine CFTR : limiter sa synthèse, sa stabilité, sa fonctionnalité. Ce classement s'effectue en fonction des anomalies de la protéine CFTR, que ce soit par rapport à la présence ou non de la protéine, sa bonne formation et son bon fonctionnement (8,32,33).

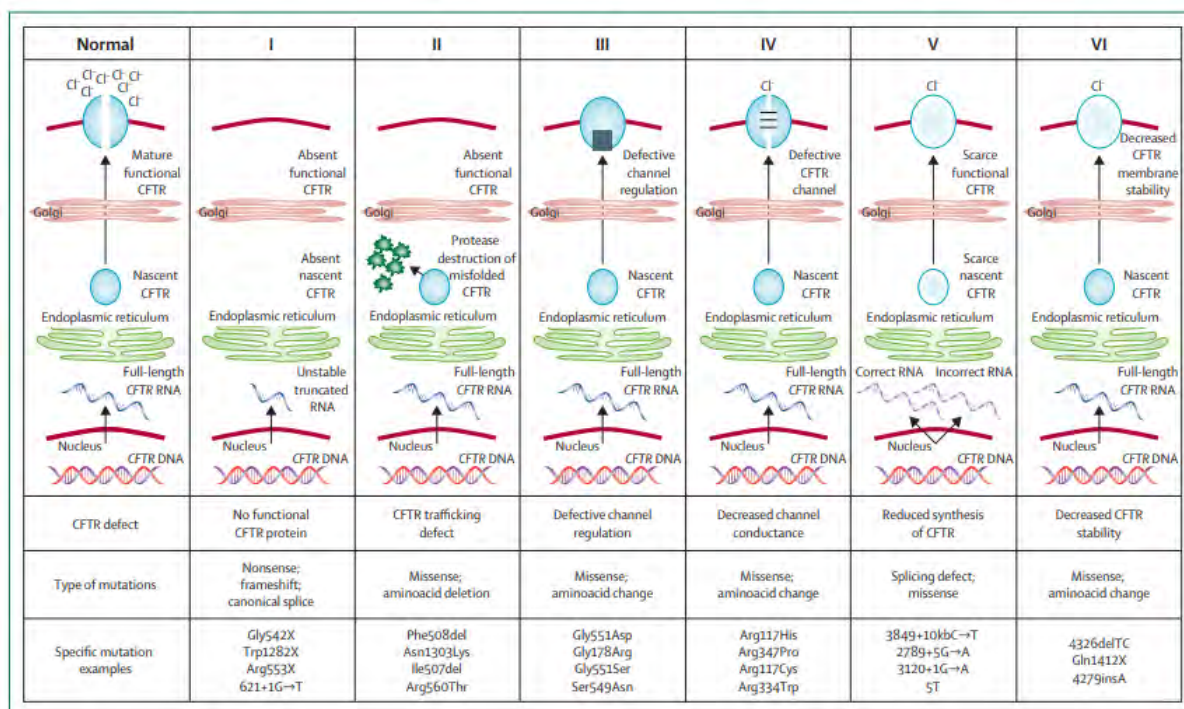


Tableau 2 : Schéma des différentes classes de mutation (32)

1.3.2.1. Les mutations de classe 1

Les mutations de classe 1 correspondent à des mutations non-sens ou des insertions/délétions donnant naissance à un ARN messager instables. La protéine CFTR est courte ou tronquée et est rapidement dégradée dans le protéasome. Ceci conduit à une absence d'expression de la protéine au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales. Les plus répandues dans la population sont les mutations W1282X, R553X et G542X. Dans le monde, elles représentent environ 10% des mutations.

1.3.2.2. Les mutations de classe 2

Les mutations de classe 2 affectent le repliement et le trafic intracellulaire de la protéine. Le mauvais repliement de la protéine mutée perturbe sa stabilité dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, qui conduit à sa dégradation dans le protéasome. En condition physiologique, la protéine CFTR est maturée dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi avant d'être adressée à la membrane plasmique. En raison de ces mutations, la protéine CFTR est redirigée et dégradée par le protéasome. Cette mutation est aussi associée à un défaut de fermeture du canal chlorure et à une diminution de la stabilité de la protéine pour la faible quantité qui arrive à la membrane. La mutation la plus fréquente, F508del, fait partie de cette classe. Son nom vient de la délétion d'un résidu phénylalanine en position 508. En France, 80% des personnes atteintes de mucoviscidose sont porteuses de cette mutation sur au moins un allèle. En France, 41,4 % des patients sont F508del/F508del et 41,2 % sont hétérozygotes F508del (34).

1.3.2.3. Les mutations de classe 3

Les mutations de classe 3 affectent le contrôle de l'ouverture du canal CFTR. Le type de mutation retrouvé est une mutation faux sens, qui empêchent la liaison de l'ATP aux domaines NBD1 et NBD2 de la protéine ou son hydrolyse. La protéine CFTR est exprimée à la membrane cellulaire mais l'ouverture du canal est plus rare. Certaines mutations conservent divers degrés de sensibilité à la liaison des nucléotides. L'une des mutations de classe 3 la plus fréquente est la G551D, elle se situe dans le domaine NBD1 et aboutie à un défaut d'ouverture du canal chlore. La mutation G551D (p.Gly551Asp) est la plus fréquente de cette classe, et est

présente chez environ 2% des patients en France. Dans le monde, 5 à 6% des patients sont porteurs d'une mutation de classe 3 sur au moins un allèle.

1.3.2.4. Les mutations de classe 4

Les mutations de classe 4 sont des mutations faux-sens de l'ADN. L'anomalie est située au niveau du domaine transmembranaire de la protéine. La protéine est correctement formée et présente à la membrane des cellules mais présente un défaut de conductance ; ceci altère la conductance du canal chlore. Elle touche environ 3% des malades. On retrouve par exemple dans cette classe les mutations R117H, R334W et R347P.

1.3.2.5. Les mutations de classe 5

Les mutations de classe 5 aboutissent à une protéine fonctionnelle mais en quantité plus faible. L'ARN messager (ARNm) est instable, ce qui entraîne une diminution de l'expression de la protéine CFTR au niveau de la membrane cellulaire. Cette mutation affecte 5% des malades en France.

1.3.2.6. Les mutations de classe 6

Les mutations de classe 6 diminuent la stabilité de la protéine. CFTR présentent une protéine CFTR mature localisée au niveau de la membrane plasmique, mais cette protéine est instable. La protéine est correctement adressée à la membrane apicale des cellules épithéliales mais en faible quantité car son turn-over est augmenté à cause d'une anomalie de stabilité de la protéine. Elle est finalement rapidement internalisée et dégradée par le protéasome. Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont 4326delTC et Q1412X qui génèrent des protéines tronquées.

1.3.3. La relation phénotype - mutation

Les mutations de classes 1, 2 et 3 ont un impact majeur sur la fonction de la protéine. Elles sont qualifiées de « sévères », tandis que les mutations de classe 4, 5 et 6 sont qualifiées de « peu sévères » car elles permettent souvent de conserver une activité résiduelle de la protéine (33).

Les mutations dites sévères sont souvent associées, sur le plan phénotypique, à une insuffisance pancréatique et à une atteinte pulmonaire qui débute dans l'enfance. Ces atteintes sont souvent rencontrées chez les patients homozygotes F508del. L'association d'une mutation qualifiée de peu sévère et d'une mutation sévère, ou l'association de deux mutations peu sévères conduit en règle générale à une fonction pancréatique exocrine conservée et à une colonisation pulmonaire plus tardive par le *Pseudomonas aeruginosa*. L'espérance de vie des patients atteints de la forme peu sévère de mucoviscidose est d'environ 50 ans alors qu'elle se situe aujourd'hui autour de 30 ans pour les formes sévères (19,35).

Il existe une grande variabilité d'expression de la maladie à l'échelle individuelle. Un patient porteur de deux mutations sévères peut présenter un phénotype « peu sévère » pendant de nombreuses années. A l'inverse, la présence d'une mutation qualifiée de « peu sévère » chez un patient peut entraîner un tableau clinique lourd. L'expression clinique de la maladie (phénotype) ne dépend pas uniquement de ces mutations. La présence de gènes modificateurs et les paramètres environnementaux pourraient être impliqués dans l'expression de la pathologie.

1.3.4. Expression de la protéine CFTR dans les tissus

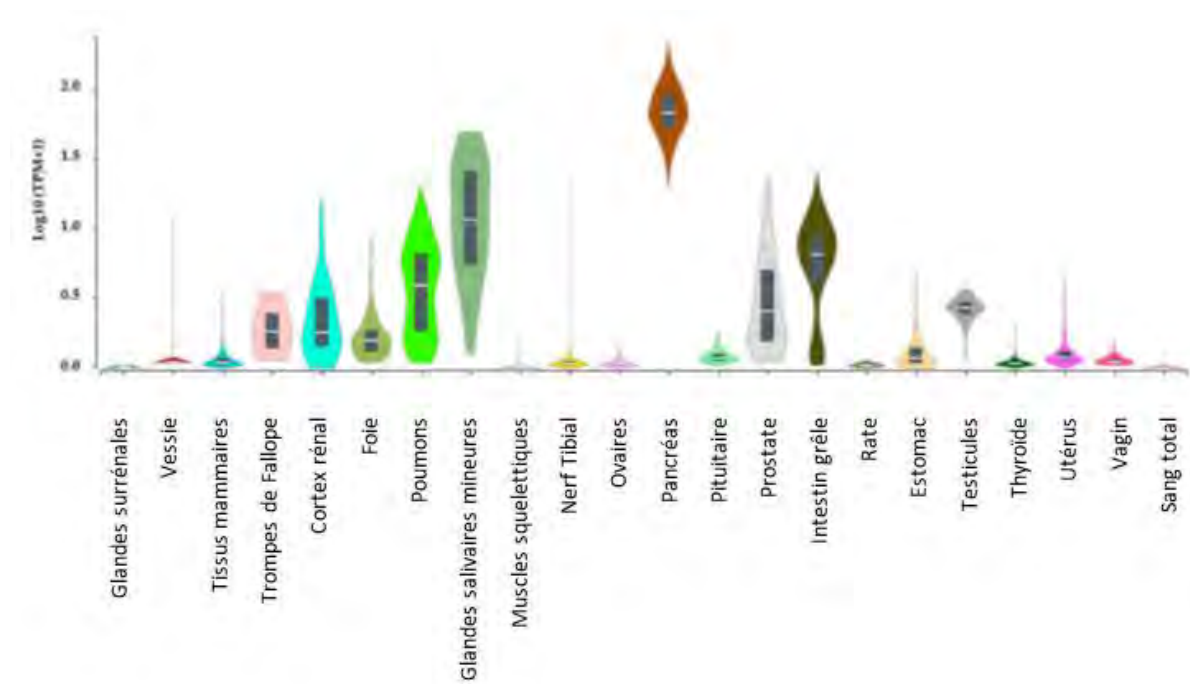


Figure 7 : Expression de la protéine CFTR dans les différents tissus du corps humain (36)

L'expression de la protéine CFTR est ubiquitaire mais son expression quantitative varie en fonction des tissus. En effet, dans l'épithélium des glandes salivaires et pancréatiques elle est fortement exprimée alors qu'elle l'est moins au niveau pulmonaire (Figure 8).

Au niveau pulmonaire, la protéine CFTR est majoritairement présente au niveau de l'épithélium de surface des voies aériennes et notamment à la face apicale des cellules ciliées et des glandes sous-muqueuses (37–39).

1.3.5. La modulation d'expression de CFTR

Les différences d'expression de la maladie est aussi largement influencée par des facteurs environnementaux (tabagisme, pollution, facteurs socio-économiques, observance, ...) mais aussi par l'expression d'autres gènes impliqués notamment dans la réponse immunitaire, et l'inflammation. Cette inflammation aboutie à une destruction du parenchyme pulmonaire. Plusieurs interactions entre CFTR et des éléments modulateurs de la réponse aux infections ont été étudiées (40,41).

1.3.5.1. Mannose binding lectin

La mannose binding lectin (MBL) est impliqué dans la défense innée antibactérienne (42). Les patients atteints de mucoviscidose qui portent l'allèle MBL2-0 présentent une fonction pulmonaire plus altérée par rapport aux patients atteints de mucoviscidose avec d'autres allèles, une augmentation de la fréquence de colonisation des voies aériennes à *Burkholderia cepacia* ainsi qu'une diminution estimée à huit ans de leur espérance de vie. Ces derniers présentent également une fonction hépatique diminuée (43).

1.3.5.2. Monoxyde d'azote

L'action antimicrobienne du monoxyde d'azote (NO) est de plus en plus reconnue. Le NO est produit grâce à l'action d'un groupe d'enzymes appelées NO synthases (NOS). Les trois variants sont exprimés dans les voies aériennes. NO participe aux défenses antibactériennes et est diminué chez les patients atteints de mucoviscidose (44).

1.3.5.3. Le tumor necrosis factor- α

Le tumor necrosis factor- α (TNF- α) est une cytokine pro-inflammatoire qui est retrouvé à des taux élevés dans les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. Le niveau de transcription de TNF- α est deux fois plus élevé chez les sujets porteurs de l'allèle TNF-2 (41).

1.3.5.4. *Le transforming growth factor-β*

Le transforming growth factor-β (TGF-β) est une cytokine ayant des propriétés à la fois pro et anti inflammatoires favorisant la prolifération des fibroblastes et le dépôt de collagène (45). La mutation de TGF-β entraîne une détérioration plus rapide de la fonction respiratoire (46).

1.3.5.5. *Enzyme de conversion de l'angiotensine I*

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) est une cytokine pro-inflammatoire qui a la particularité d'activer le TGF-β et d'être ainsi en partie responsable des propriétés fibrosantes du TGF-β, du risque accru de développer une hypertension portale et d'une dégradation plus rapide de la fonction pulmonaire (47).

1.3.5.6. *L'interleukine-10*

L'IL-10 est une cytokine immunosuppressive et anti-inflammatoire. L'IL-10 est un élément clé dans la réponse anti-infectieuse. Lorsque celle-ci est mutée, les infections des voies aériennes à *P. aeruginosa* et à *Aspergillus fumigatus* sont plus fréquentes (48,49).

1.3.5.7. *Antigènes HLA*

Les gènes du système HLA de classe II sont impliqués dans la réponse allergique, en particulier celle médiée par les IgE. Les manifestations allergiques chez les patients atteints de mucoviscidose sont fréquentes et l'étude de ces gènes montre qu'ils exercent une influence sur les infections notamment à *P. aeruginosa* en comparaison aux sujets sains et que l'allèle HLA DR7 est plus présent chez les patients présentant un asthme ou une atopie (50,51).

1.3.5.8. *Système élastase-antiélastase*

L'α-1-antitrypsine est une enzyme inhibitrice de protéases. Cette enzyme, en se fixant sur l'élastase des neutrophiles, inhibe ses effets de destruction du tissu pulmonaire et l'élimination des bactéries comme le *P. aeruginosa*. Le déficit α1-antitrypsine est associé à un emphysème pulmonaire, une dilatation des bronches ou encore des pathologies hépatiques. Un taux élevé d'élastase dans les neutrophiles est retrouvé dans les voies respiratoires de patients atteints de mucoviscidose (52).

1.3.5.9. *Système oxydants-antioxydants*

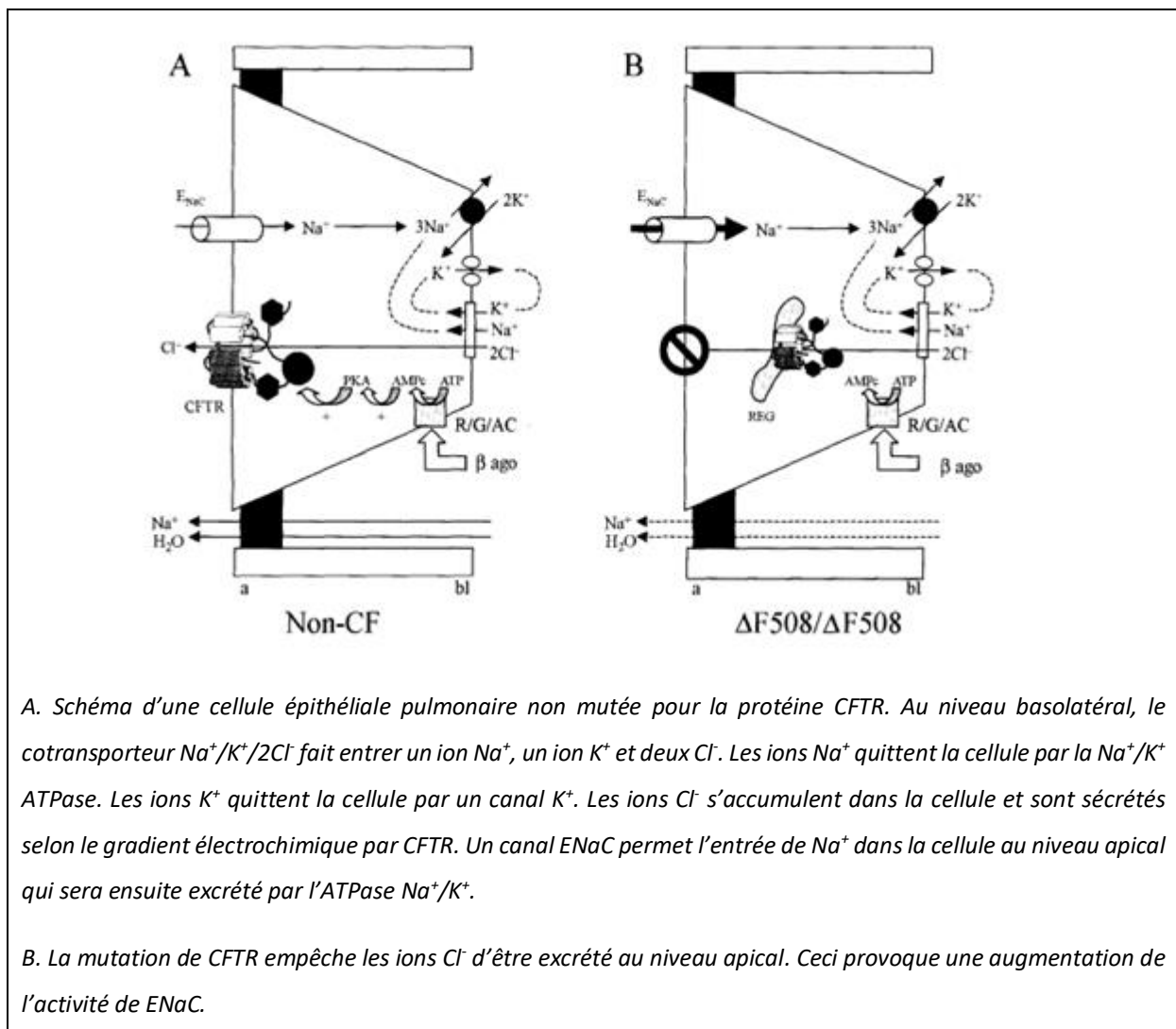
La glutathion-S-transférase (GST) est une enzyme détoxifiante. CFTR a un rôle dans le transport de la forme réduite du glutathion (GSH), ce qui entraîne une altération du système antioxydant chez les patients atteints de mucoviscidose. Les isoformes du gène codant GST entraînent une augmentation des atteintes pulmonaires et hépatiques (53,54).

1.4. Physiopathologie des atteintes d'organes

1.4.1. Atteintes pulmonaires

1.4.1.1. Expression des anomalies de CFTR

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et des organes génitaux. D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, que ce soit pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour l'évolution. La sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.



A. Schéma d'une cellule épithéliale pulmonaire non mutée pour la protéine CFTR. Au niveau basolatéral, le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ fait entrer un ion Na^+ , un ion K^+ et deux Cl^- . Les ions Na^+ quittent la cellule par la Na^+/K^+ ATPase. Les ions K^+ quittent la cellule par un canal K^+ . Les ions Cl^- s'accumulent dans la cellule et sont sécrétés selon le gradient électrochimique par CFTR. Un canal ENaC permet l'entrée de Na^+ dans la cellule au niveau apical qui sera ensuite excrété par l'ATPase Na^+/K^+ .

B. La mutation de CFTR empêche les ions Cl^- d'être excrétés au niveau apical. Ceci provoque une augmentation de l'activité de ENaC.

Figure 8 : Rôle de CFTR dans le transport transépithélial pulmonaire (27)

Les atteintes pulmonaires retrouvées dans la mucoviscidose sont des conséquences d'anomalies engendrées par le manque ou le dysfonctionnement du canal CFTR (55). Les

glandes exocrines sont formées en grande partie de cellules qui produisent un fluide riche en eau et en électrolytes. Ce mucus contient également des agents antimicrobiens. Au niveau pulmonaire ce fluide est appelé mucus et sert à maintenir les défenses pulmonaires en assurant un environnement approprié aux cellules épithéliales pulmonaires. Ce mucus est évacué par les cellules ciliaires à l'extérieur des voies aériennes. Le flux d'ions chlorure se fait depuis le pôle basolatéral vers le pôle apical. Le chlorure s'accumule dans les cellules épithéliales en l'absence du canal CFTR. L'eau diffuse passivement par voie paracellulaire selon les gradients osmotiques (Figure 8). Dans le cas de la mucoviscidose, le mucus se déshydrate et entraîne l'épaississement de celui-ci. Dans la membrane apicale des cellules pulmonaires, le canal sodium ENaC (épithélial Na channel) assure une réabsorption de sodium et équilibre le flux d'eau (Figure 8). En cas de mutation de CFTR, le sodium est réabsorbé en plus grande quantité, ce qui majore le déséquilibre des sécrétions (27).

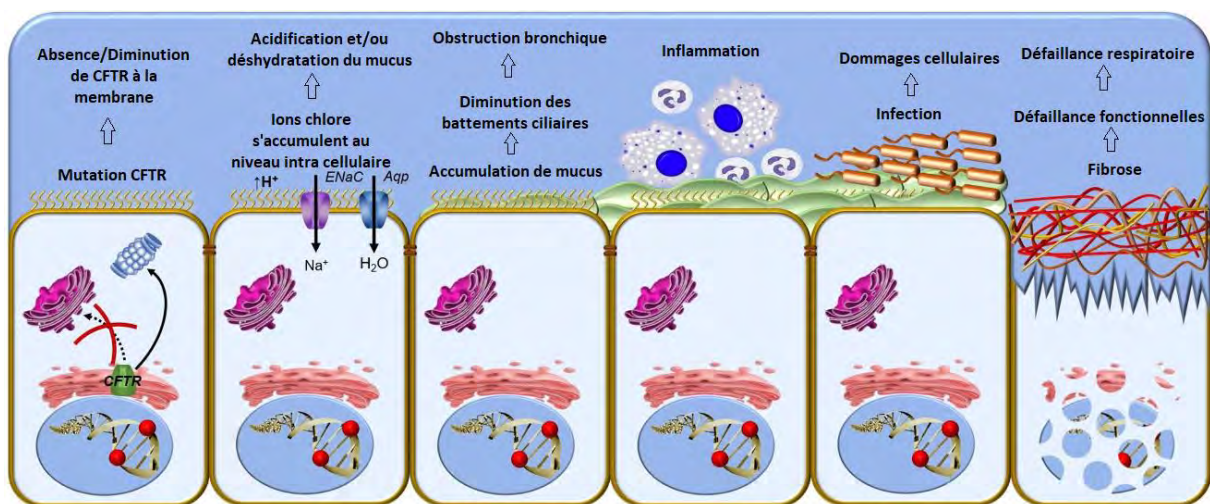


Figure 9 : Cascade physiopathologique des atteintes pulmonaires des patients atteints de la mucoviscidose (5)

Les sécrétions deviennent anormalement épaisses et visqueuses, et sont responsables du phénomène de diminution de la mobilité ciliaire et d'obstruction. L'accumulation du mucus rend le milieu favorable au développement microbien, et au phénomène d'inflammation. Le pH de ce mucus diminue et inhibe l'activité antimicrobienne de celui-ci. Les défenses de l'hôte sont submergées et les bactéries prolifèrent. Tout ceci entraîne une inflammation de l'épithélium et des dommages cellulaires (56). Le remodelage des voies respiratoires qui en

résulte altère les fonctions des poumons, et provoque une défaillance respiratoire à terme (Figure 9).

L'inflammation dans la mucoviscidose est un phénomène précoce. Elle survient dans les premiers mois de la vie (52) : cette réaction est intense, et persiste même en dehors des exacerbations. Les différents types cellulaires impliqués dans l'inflammation au cours de la mucoviscidose sont surtout les macrophages alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques, et les polynucléaires neutrophiles qui libèrent des protéases en grande quantité. Ces protéases contribuent à la dégradation de la fonction respiratoire des voies aériennes (57).

Les polynucléaires neutrophiles entraînent :

- La génération de métabolites de l'oxygène hautement réactifs
- La libération de nombreuses protéases
- L'intensité du déséquilibre entre élastase/antiélastases est corrélée à la sévérité de la maladie pulmonaire.

Les nouvelles infections opportunistes qui se développent dans les voies respiratoires, conduisent à une persistance de la réponse inflammatoire neutrophile qui détruit petit à petit les voies respiratoires, entraînant une broncheectasie (7,56).

1.4.1.2. Symptomatologie des voies respiratoires

A la naissance, les poumons des patients atteints de mucoviscidose sont sains.

Chez l'enfant, le signe clinique principal est une toux grasse chronique qui est le reflet de l'encombrement bronchique. La colonisation chronique bactérienne et les lésions au niveau du parenchyme respiratoire peuvent déjà être avancées. L'évolution de la maladie se fait par poussées successives liées aux infections broncho-pulmonaires. Chaque poussée entraîne une dégradation de l'état respiratoire parfois non réversible (58).

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

dernière peut parfois être associée à une insuffisance cardiaque droite et une hypertension artérielle pulmonaire. L'insuffisance respiratoire chronique est responsable de 90% des décès chez les patients atteints de mucoviscidose.

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Pneumothorax	.	.	1	5	6	8	6	6	7	39	0.5
Hémoptysie	.	1	13	41	63	61	54	27	48	308	4.2
ABPA	3	20	50	69	79	75	57	43	67	463	6.2
Autre forme d'aspergillose (non ABPA)	.	6	13	22	30	23	22	16	36	168	2.3
HTAP	.	.	.	1	5	4	9	6	22	47	0.6
Asthme	120	187	216	229	173	158	150	113	213	1559	21.0
Polypes nasaux	19	90	177	195	222	178	181	135	239	1436	19.4
Rhinosinusite chronique symptomatique	16	65	72	109	171	170	170	128	333	1234	16.6
Surdité / Hypoacousie	3	5	7	8	26	84	109	96	213	551	7.4

Registre français de la mucoviscidose 2021

Tableau 3 : Répartition des pathologies respiratoires et ORL par classe d'âge (4)

1.4.1.3. Les infections respiratoires bactériennes

Les sécrétions des personnes atteintes de mucoviscidose sont analysées fréquemment afin de suivre le profil infectieux. Les bactéries les plus courantes sont : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* (Figure 10). Les deux premiers sont les principaux germes incriminés dans les atteintes respiratoires des patients souffrant de mucoviscidose. Les infections fongiques et les virus sont également présents.

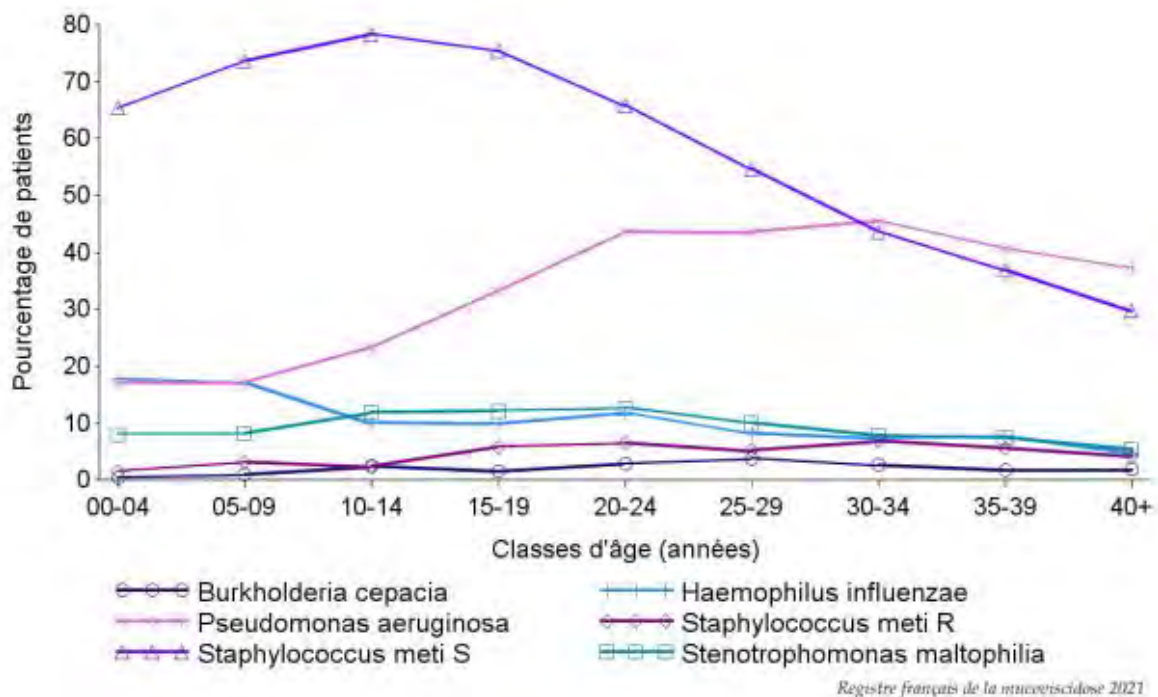


Figure 10 : Pourcentage de patients atteints de mucoviscidose et infectés par différentes bactéries tout au long de leur vie (4)

1.4.1.3.1. Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae est un bacille à Gram négatif. Il fait partie des agents pathogènes les plus fréquents chez les jeunes enfants, et est présent chez 10.1% des patients. Il est présent au niveau des voies aériennes supérieures. La contamination s'effectue par les éternuements, la toux ou le contact avec des personnes infectées (59,60).

1.4.1.3.2. Staphylocoques

Les Staphylocoques sont des coques à Gram positif. Les staphylocoques sont des bactéries impliquées dans des pathologies variées et des degrés de gravité divers. Elles sont un des premiers agents responsables d'infections nosocomiales mais elles peuvent aussi être contractées en dehors de l'hôpital. Elles font partie de la flore cutanée naturelle et sont retrouvées chez 30 à 50% de la population. Elles colonisent particulièrement les muqueuses externes. Les Staphylocoques (staphylocoques méticilline sensibles et résistants compris) sont présents chez 60,6% de la population atteinte de la mucoviscidose.

1.4.1.3.3. Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa, également appelé bacille pyocyanique, est un bacille à Gram négatif. Le *Pseudomonas aeruginosa* est un agent pathogène opportuniste qui colonise

l'épithélium respiratoire de patients présentant des conditions prédisposantes, telle la mucoviscidose, la ventilation mécanique, l'immunodéficience ou la présence d'une maladie pulmonaire, comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La bactérie est saprophyte. C'est un commensal du tube digestif et on peut la trouver dans l'environnement hospitalier car elle se développe dans les endroits humides. Les personnes se contaminent le plus souvent dans des endroits ou avec des objets en contact avec de l'eau (piscines, lacs, nébuliseurs, éviers...) ou par contact interhumaine (par les microgouttelettes de salive en suspension dans l'air). Chez les porteurs de la mucoviscidose, le bacille pyocyanique est responsable d'infections pulmonaires chroniques. La primo-infection a lieu généralement entre 8 et 10 ans mais elle peut intervenir dès les premiers mois de la vie. Trente-quatre pour cent des patients (enfants et adultes confondus) sont colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* et 20.1% de façon chronique. Le pathogène dispose de deux morphotypes différents dits non mucoïdes et mucoïdes. La primo-infection se fait toujours par des souches non mucoïdes. Les souches mucoïdes produisent beaucoup d'exo-polysaccharides de type alginate, qui entourent la bactérie. Ces souches mucoïdes sont associées à une altération plus rapide de l'état respiratoire et sont le signe de la chronicité de l'infection (61).

1.4.1.3.4. *Burkholderia cepacia*

Burkholderia cepacia est une bactérie à Gram négatif et provoque le plus souvent des pneumonies chez les patients immunodéprimés ou ayant une maladie pulmonaire sous-jacente. Les bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* sont présentes dans le sol, l'eau et les végétaux. Ces bactéries sont des bacilles à Gram négatif. Ce germe se transmet facilement, que ce soit de patient à patient ou par l'environnement. Elles n'ont pas de pouvoir pathogène chez l'individu sain, mais ce sont des pathogènes opportunistes qui peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales. Elle touche 2% des patients atteints de mucoviscidose. Le pronostic dépend de la gravité de l'atteinte respiratoire lors de l'infection par *Burkholderia.cepia*. De plus, *Burkholderia cepia* possède de nombreuses résistances aux antibiotiques (aminoside, carboxypénicillines, colistine) et acquiert des mécanismes de résistance multiples.

1.4.1.3.5. *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia est un bacille à Gram négatif, présent dans les milieux humides et responsable d'infections nosocomiales, notamment d'infections respiratoires chez les patients ayant une atteinte respiratoire grave et ayant des antibiotiques ou corticoïdes au long

court. Contrairement à d'autres bactéries, l'infection dans les expectorations n'est pas persistante. Cette bactérie est présente chez 9.3% des patients atteints de mucoviscidose.

1.4.1.3.6. *Achromobacter xylosoxidans*

Achromobacter xylosoxidans est un bacille à Gram négatif présent dans les milieux humides. L'infection par ce germe peut être ponctuelle ou chronique. Seuls 6.4% des patients atteints de mucoviscidose sont touchés.

1.4.1.4. Les infections respiratoires à mycobactéries, levures et champignons

Les bactéries ne sont pas les seuls pathogènes retrouvés au niveau des poumons des patients atteints de mucoviscidose. Les mycobactéries, les levures ainsi que les champignons sont retrouvés chez certains patients (Figure 11).

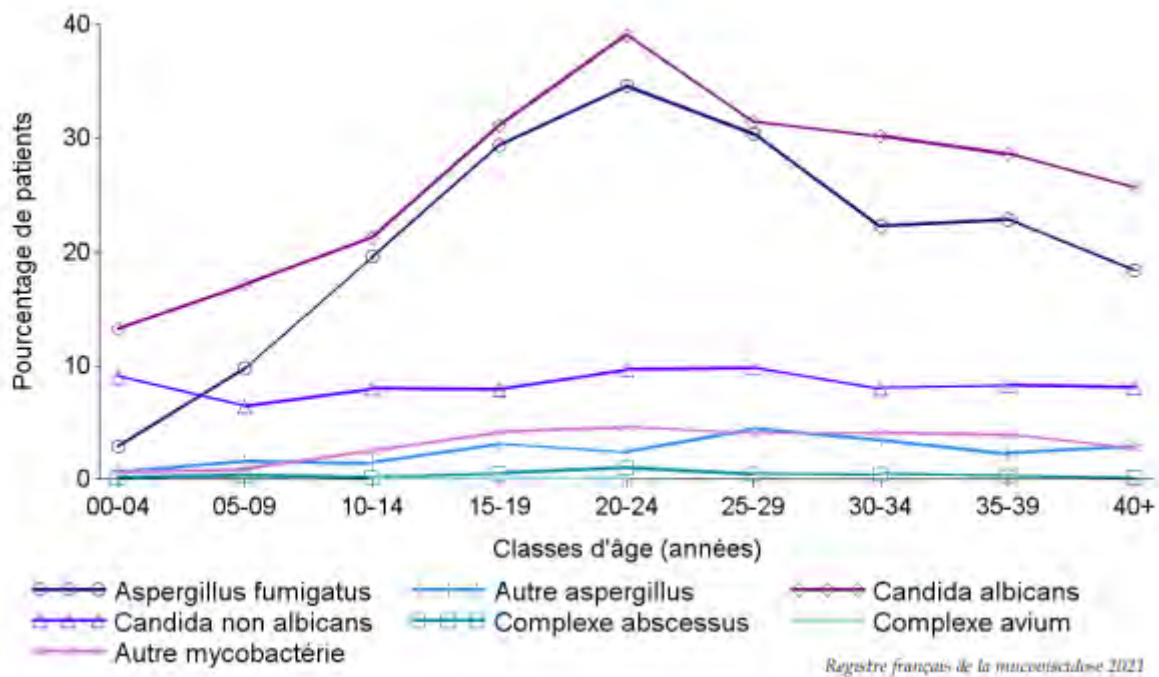


Figure 11 : Pourcentage de patients atteints de mucoviscidose et infectés par différentes bactéries tout au long de leur vie (4)

1.4.1.5.1. Les mycobactéries atypiques

Les *mycobactéries* non tuberculeuses sont des bactéries opportunistes. En France en 2021, 3.5% des patients ont présenté un prélèvement positif à une mycobactérie. Chez les patients atteints de la mucoviscidose, les espèces les plus souvent rencontrées appartiennent au complexe *avium-intracellulare* ou au complexe *abscessus-chelonae*. Les infections par les mycobactéries peuvent entraîner une majoration des symptômes et des lésions pulmonaires (62,63).

1.4.1.5.2. Les champignons

Chez les patients atteints de mucoviscidose et non greffés, les champignons sont répartis en deux groupes en fonction de leur effet pathogène. Les champignons pathogènes les plus fréquents sont *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum*, *Exophiala dermatitidis* et *Aspergillus terreus* (64).

- *Aspergillus fumigatus* est le principal champignon responsable d'infections pulmonaires chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Dans le registre français de la mucoviscidose en 2021, il est présent chez 21.6 % des patients. Chez ces patients, il entraîne principalement des aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques (ABPA) qui est une pathologie grave, et plus rarement il peut être responsable d'asthme aspergillaire. *Aspergillus fumigatus* est présent dans la nature, son mode de transmission est basé sur l'inhalation de spores (65).
- *Scedosporium apiospermum*, le deuxième champignon filamenteux le plus fréquent, est capable de coloniser chroniquement les voies respiratoires et il a déjà été impliqué dans quelques cas de mycose bronchopulmonaire allergique.
- *Exophiala dermatitidis* est également un agent de colonisation bronchique, et peut être responsable de pneumopathie mais ces cas restent rares.

Dans l'épisode d'immunosuppression qui succède à la greffe, les champignons peuvent induire de sévères infections au niveau pulmonaire et des infections générales disséminées.

1.4.1.5.3. Les levures

Les levures du genre *Candida* sont présentes chez 26.8% des patients selon le registre de la mucoviscidose 2021. Celles-ci jouent un rôle pathogène dans la mucoviscidose dans cette phase post-transplantation surtout lié à la prise d'immunosuppresseurs et peuvent également entraîner une infection généralisée au pronostic défavorable (66,67).

1.4.1.6. Les Complications

Les exacerbations sont définies par la modification soudaine des signes cliniques : altération de l'état général (anorexie, asthénie, diminution de l'activité, stagnation pondérale ou amaigrissement, rarement fièvre), ou de l'état respiratoire (augmentation de la toux, de l'encombrement, du volume et de la purulence des crachats, de la gêne respiratoire, asthme). Ces exacerbations vont se répéter et entraîner des lésions parfois irréversibles qui conduisent

à la défaillance des organes. Dans le cadre des voies respiratoires, une insuffisance respiratoire chronique peut nécessiter une oxygénothérapie ou une ventilation non invasive à domicile.

1.4.1.6.1. Pneumothorax

Le pneumothorax est un épanchement spontané ou provoqué d'air ou de gaz dans la cavité pleurale. Le pneumothorax est une complication rare, mais potentiellement grave de la mucoviscidose. Selon le registre français de la mucoviscidose, l'incidence annuelle en France était de 0,5 % en 2021 (Tableau 3). Le risque de survenue d'un pneumothorax est d'autant plus élevé que l'atteinte respiratoire est sévère. Les symptômes cliniques sont peu spécifiques dans cette population, et le diagnostic est confirmé par la radiographie thoracique éventuellement complétée par un scanner thoracique, car ils présentent des remaniements structuraux broncho-pulmonaires importants. Les pneumothorax de petite taille bien tolérés sur le plan respiratoire ne sont pas obligatoirement traités, mais peuvent seulement être surveillés par scanner. Le traitement de référence des autres pneumothorax est le drainage thoracique percutané (68).

1.4.1.6.2. Les hémoptysies

L'hémoptysie est définie par l'expectoration de sang provenant des voies aériennes, à la suite d'un effort de toux. C'est une complication fréquente de la mucoviscidose qui a touché 4,2% des patients en 2021 (Tableau 3). Le risque de survenue d'une hémoptysie augmente avec l'âge et l'altération de la fonction respiratoire. Elle est généralement de faible à moyenne abondance (de 10 à 240 mL/j), mais des cas d'hémoptysie massive (>240 mL/j) peuvent survenir. L'angiogenèse dans les zones d'inflammation prédispose les patients à l'hémoptysie. Les hémoptysies massives récidivantes sont associées à une accélération du déclin de la fonction respiratoire, une majoration du risque de décès et de la fréquence de recours à la transplantation pulmonaire. Elles ne nécessitent pas de traitements spécifiques, parfois l'embolisation d'une artère bronchique est nécessaire. Les surinfections doivent être surveillées et traitées (68).

1.4.1.6.3. L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est fréquemment associée à la mucoviscidose, avec une prévalence d'environ 6,2% en 2021 (Tableau 3). Les facteurs de risque identifiés d'ABPA sont le sexe masculin, l'altération de la fonction respiratoire, la coexistence d'un asthme ou d'un terrain atopique, la dénutrition, la colonisation bronchique par *Pseudomonas spp* ou le traitement prolongé par Azithromycine. Le tableau clinique

classique inclut des symptômes généraux et respiratoires, proches de ceux d'une exacerbation respiratoire. Les traitements couramment utilisés incluent la corticothérapie orale prolongée à doses dégressives sur plusieurs semaines à plusieurs mois (68).

1.4.2. Pathologies digestives

1.4.2.1. Expression des anomalies de CFTR

Les atteintes au niveau du système digestif sont moins connues mais tout aussi importantes.

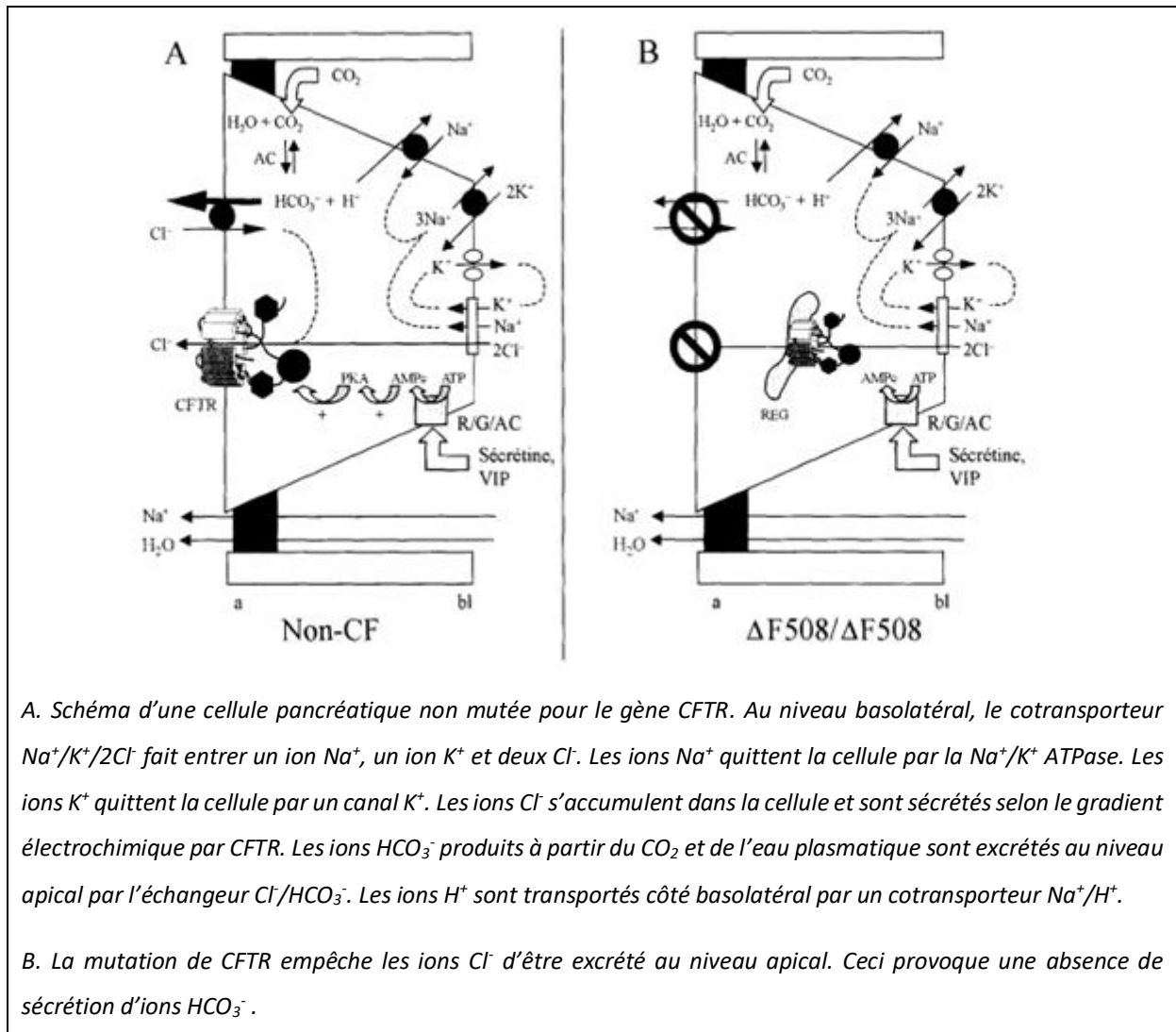


Figure 12: Rôle de CFTR dans le transport transépithélial pancréatique (27)

Une fonction importante des cellules pancréatiques est leur capacité à sécréter des ions bicarbonate (HCO_3^-) notamment au niveau des cellules du pancréas exocrine, du foie, de l'intestin, des poumons, des reins et du plexus choroïde.

Au niveau apical, HCO₃⁻ est transporté à l'extérieur de la cellule via un transporteur qui en échange fait entrer un ion chlore. Ce dernier est couplé au canal CFTR. Dans le cadre de la mucoviscidose, l'absence de CFTR ou son non-fonctionnement entraîne une accumulation de HCO₃⁻ à l'intérieur de la cellule (Figure 12).

Les sécrétions d'eau et d'électrolytes par le tractus gastro-intestinal sont primordiales pour la digestion. L'intestin, l'estomac, le pancréas et la vésicule biliaire produisent environ 8 litres par jour de ces sécrétions afin que les enzymes digestives puissent diffuser vers leurs substrats et également favoriser l'absorption des nutriments.

Au niveau de l'intestin, le duodénum proximal secrète un liquide riche en bicarbonate le protégeant des sécrétions acides gastriques. Les sécrétions acides (pH 1 à 2) provenant de l'estomac arrivent dans le duodénum et ne sont plus tamponnées par les sécrétions de bicarbonates qui sont diminuées chez les patients atteints de mucoviscidose ; cela augmente le risque de survenue d'un ulcère (69).

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Fonction pancréatique exocrine anormale	499	589	699	738	741	653	665	513	850	5947	80.2%
Reflux gastro-oesophagien traité	98	88	121	162	273	291	310	260	495	2098	28.3%
Maladie hépatique	38	77	165	228	206	168	160	118	165	1325	17.9%
- Sans cirrhose	33	70	128	161	138	120	112	85	121	968	13.0%
- Cirrhose avec hypertension	.	3	14	33	31	22	17	9	13	142	1.9%
- Cirrhose sans hypertension	1	1	12	25	26	18	27	19	25	154	2.1%
Hémorragie digestive	1	.	2	.	.	.	1	.	2	6	0.1%
Calculs biliaires	3	11	14	20	23	35	37	44	65	252	3.4%
Obstruction intestinale	13	15	17	20	35	22	24	20	31	197	2.7%
Pancréatite aiguë	.	5	7	7	10	7	7	12	25	80	1.1%

Registre français de la mucoviscidose 2021

Tableau 4 : Répartition des pathologies digestives et hépatiques par catégories d'âge (4)

1.4.2.2. Symptômes gastro-intestinaux

Les symptômes gastro-intestinaux de la mucoviscidose chez le nourrisson sont des signes typiques d'insuffisance pancréatique : douleurs abdominales chroniques, flatulences, ballonnements et selles grasses. Parfois, les nourrissons souffrent de constipation sévère, en

particulier ceux qui ont des antécédents d'iléus méconial à la naissance (70). Un prolapsus rectal survient chez 20% de ces nourrissons (71).

La complication gastro-intestinale majeure apparaissant dans l'enfance est le syndrome d'occlusion intestinale distale. Ces patients présentent souvent des antécédents d'iléus méconial à la naissance. Les autres facteurs déclenchants sont la stéatorrhée due à une insuffisance pancréatique exocrine, la déshydratation, une supplémentation inadéquate en enzymes et les changements de régime alimentaire. L'invagination et le prolapsus rectal peuvent également survenir en tant que complications du syndrome d'obstruction intestinale distale (72).

1.4.2.2. Atteintes tube digestif supérieur

Au niveau de l'œsophage, le reflux est fréquent, lié à la fois à des troubles de la motricité et à l'ouverture du cardia causé par la distension thoracique. Ces reflux gastro-œsophagiens sont traités chez 28,3% (Tableau 4) des patients par un inhibiteur de la pompe à protons ou un antihistaminique 2. Cependant de simples mesures hygiéno-diététiques peuvent aider à atténuer les symptômes. Dans l'estomac, CFTR joue un rôle dans la sécrétion physiologique d'acide chlorhydrique mais les conséquences de son dysfonctionnement ne semblent pas majeures. Le volume des sécrétions est diminué mais les pH pré- et post- prandiaux restent normaux. Les reflux gastro-œsophagiens peuvent remonter l'œsophage et passer au niveau des poumons entraînant des lésions pulmonaires. Ceci favorise les exacerbations pulmonaires.

1.4.2.3. Atteintes de la partie inférieure du tube digestif

Du fait de l'anomalie de sécrétion de bicarbonates pancréatiques, le pH duodéal est abaissé surtout dans la phase post-prandiale, empêchant une activité optimale des extraits pancréatiques. Il ne redevient alcalin que dans le jéjunum, voire l'iléon. CFTR étant exprimé sur les entérocytes, il est très probable que la composition de la couche de mucus qui tapisse la bordure en brosse soit altérée. Celle-ci diminue le passage des aliments au travers de la barrière intestinale (73). L'accumulation des sécrétions déshydratées épaisses peuvent être responsables de malabsorptions des graisses, nutriments et entraîner un déséquilibre de l'état nutritionnel (carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K), en oligo-éléments, en fer...), pouvant aboutir à une dénutrition. La conséquence peut aussi être un retard de croissance chez l'enfant

Au niveau intestinal, il se produit un ralentissement du transit intestinal. Le mucus est épaissi et déshydraté. Ceci entraîne un fort risque de prolifération bactérienne et une inflammation de la paroi intestinale.

1.4.2.3.1. Le syndrome d'obstruction intestinale distale

Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) est spécifique à la mucoviscidose. Il est dû à une accumulation de selles et de mucus dans l'intestin grêle débutant au niveau du caecum et de l'iléon. Il provoque des douleurs abdominales au niveau de la fosse iliaque droite. Les principaux facteurs sont une stéatorrhée, des modifications du mucus et des sécrétions intestinales. Le diagnostic est confirmé après avoir écarté les autres causes chirurgicales ou médicales. En cas de SOID incomplet, la prise en charge comprend une prise hydrique suffisante, la prise d'antalgiques, et une solution de polyéthylène glycol ou lavement hyperosmolaire. En cas de SOID complet (tableau d'occlusion intestinal), le patient doit être hospitalisé en milieu chirurgical. En moyenne, le premier épisode de SOID apparaît chez ces patients vers l'âge de 20 ans et la récurrence est fréquente (50 à 70%).

Le SOID ne doit pas être confondu avec une simple constipation. La constipation est fréquente et souvent sous-estimée par les patients atteints de mucoviscidose et doit être systématiquement recherchée. La prise en charge de la constipation passe d'abord par des mesures hygiéno-diététiques et éventuellement des laxatifs osmotiques au long cours.

1.4.2.3.2. Mucocèle

La mucocèle appendiculaire est spécifique de la mucoviscidose. Il est dû à l'obstruction de l'appendice par un mucus épais. Le diagnostic est plus difficile dans la mucoviscidose en raison de la similarité des symptômes avec le SOID. Le traitement est chirurgical et est proposé en cas de syndrome douloureux de la fosse iliaque droite associé à l'image échographique.

1.4.2.3.3. Prolapsus rectal

Le prolapsus rectal est une extériorisation de la muqueuse rectale à travers l'anus. Il peut survenir lors de la deuxième ou troisième année de vie chez environ 20% des malades et peut permettre de révéler la maladie. La prise en charge s'effectue par une réduction manuelle, et l'application de conseils hygiéno-diététiques.

1.4.2.3.4. L'invagination intestinale iléo-colique

L'invagination intestinale iléo-colique est une urgence chirurgicale. L'incidence de l'invagination intestinale aiguë dans le cadre de la mucoviscidose est d'environ 1 % mais elle

survient rarement chez l'adulte. L'invagination est favorisée par un mucus intestinal déshydraté et une motilité intestinale réduite. Le point de départ peut être du mucus impacté mais aussi des follicules lymphoïdes hyperplasiques, l'appendice voire un polype, et plus rarement une tumeur qui doit être explorée chez l'adulte. Les symptômes associent douleurs abdominales brutales par épisodes, vomissements et présence de sang dans les selles.

1.4.2.3.5. Dysbiose

Le syndrome de dysbiose apparaît à la suite de l'administration fréquente d'antibiotiques. Les symptômes sont peu spécifiques (ballonnements, diarrhée, douleurs abdominales).

1.4.2.3.6. Maladies immuno-inflammatoires

L'incidence des maladies inflammatoires du tube digestif et des cancers colorectaux est augmentée dans la mucoviscidose nécessitant un dépistage plus précoce et par conséquent une prise en charge spécifique.

Les douleurs abdominales peuvent également avoir pour étiologie l'augmentation de la perméabilité intestinale entraînant une stimulation des antigènes et plus fréquemment une intolérance aux protéines de lait de vache, une maladie cœliaque ou la maladie de Crohn.

1.4.2.4. Atteintes pancréatiques

Au niveau du pancréas, les atteintes sont aussi bien au niveau des sécrétion exocrines qu'endocrine.

1.4.2.4.1. Insuffisance pancréatique exocrine

L'atteinte pancréatique est la seule pour laquelle il existe une corrélation génotype-phénotype. Parmi les porteurs de mutations des groupes I à III, 95 à 98% sont insuffisants pancréatiques alors que la majorité des porteurs de mutations des groupes IV et V ont conservé leur fonction pancréatique. En 2021, 80,2% des patients présentaient une insuffisance pancréatique exocrine.

L'absence de CFTR au niveau du pancréas conduit à la formation de sécrétions pancréatiques pauvres en bicarbonates et en eau. Ces sécrétions appauvries et moins abondantes favorisent la précipitation des sécrétions riches en protéines qui obstruent les canaux pancréatiques, et entraînent à long terme l'atrophie et la fibrose de la glande pancréatique. Le déficit de sécrétion atteint toutes les enzymes, ce qui exerce une influence sur le pronostic global de la maladie (74).

L'atteinte pancréatique de la mucoviscidose apparaît avant la naissance le plus souvent et est assimilable à une pancréatite chronique à début extrêmement précoce. À la naissance, 60 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose sont insuffisants pancréatiques. Cette pancréatite chronique est responsable d'une insuffisance pancréatique fonctionnelle.

Lorsque cette insuffisance est non traitée par acide ursodésoxycholique, elle se manifeste par des douleurs abdominales, une stéatorrhée (qui survient lorsque plus de 90 % de la capacité sécrétoire est détruite), des diarrhées, des ballonnements, ou une incontinence fécale. Les poussées de pancréatite aiguë sont fréquentes, en particulier chez le jeune adulte. L'insuffisance pancréatique exocrine entraîne une dénutrition et des carences en lipides qui sont mal absorbés, et en vitamines liposolubles (A, D, E et K). Le diagnostic est basé sur le dosage de l'élastase fécale qui est une enzyme pancréatique qui clive les protéines en petits peptides. Cette enzyme est retrouvée à l'état non dégradée dans les selles. Son dosage est corrélé à l'atteinte pancréatique. Un taux d'élastase fécale inférieur à 200 µg/g de selles révèle une insuffisance pancréatique exocrine.

1.4.2.4.2. Insuffisance pancréatique endocrine

Un diabète peut apparaître lors de l'évolution de la maladie, lorsque la fibrose pancréatique détruit les îlots de Langerhans. Sa fréquence augmente avec l'âge. Le dépistage s'effectue une fois par an à partir de l'âge de 10 ans.

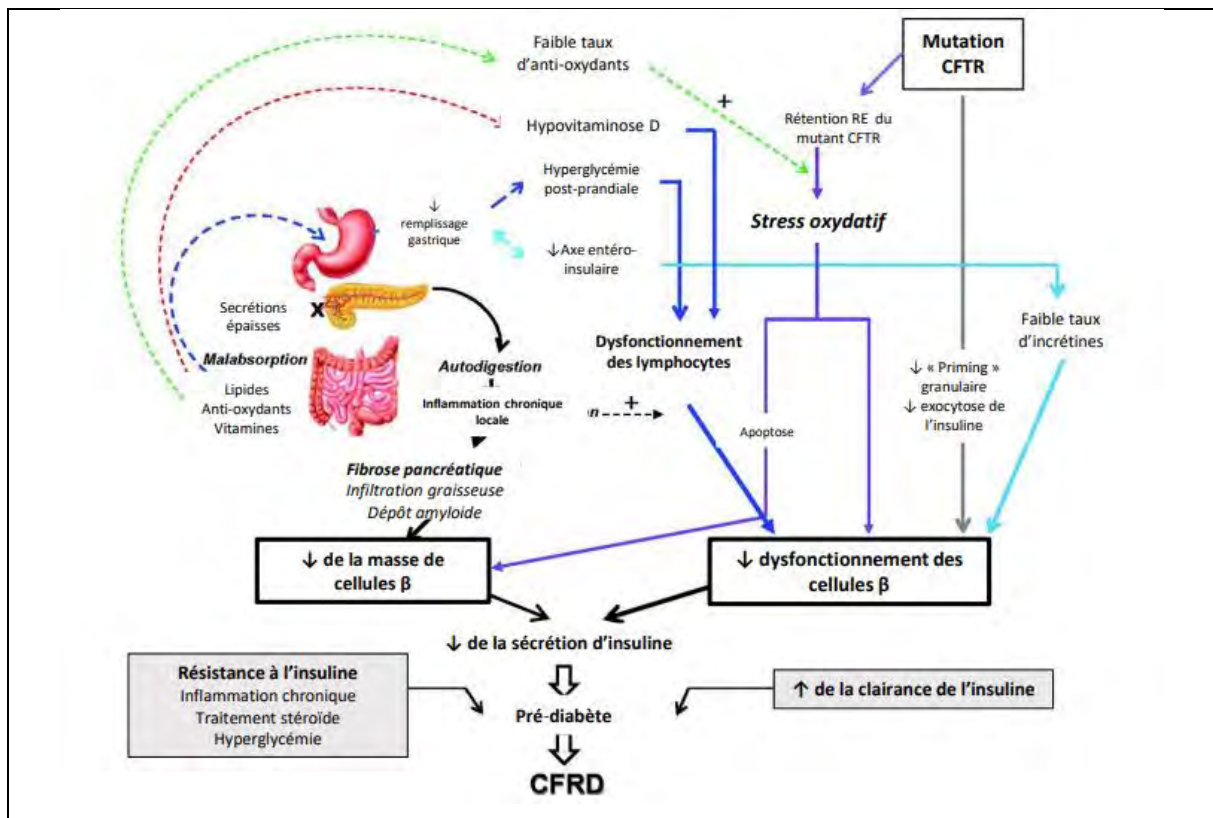


Figure 13 : Schéma du développement du diabète chez les patients atteints de mucoviscidose (75)

Dans le diabète lié à la mucoviscidose, il y a une réduction des cellules β pancréatiques et de la production d'insuline, comme dans le diabète de type 1 (Figure 13). Il n'y a pas d'acidocétose car les patients sont capables de produire suffisamment d'insuline endogène pour l'éviter. Ce diabète entraîne des niveaux élevés de glucose dans les fluides de surface des voies respiratoires, et favorise donc l'environnement et la croissance des bactéries. Le diabète est présent chez 22.5% des patients (Tableau 4).

1.4.2.5. Atteintes hépato-biliaires

Le dépistage annuel de l'atteinte hépatique est recommandé dès le diagnostic de la maladie afin d'assurer une prise en charge et un suivi adapté. Le diagnostic repose sur l'examen clinique (hépatosplénomégalie), biologique et échographique.

CFTR est exprimé au pôle apical des cholangiocytes et contribue au fonctionnement de la pompe $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ qui joue un rôle clé dans la composition des sécrétions. Les sécrétions chez les patients atteints de mucoviscidose favorisent l'acidité au niveau duodénal et la

précipitation des sels biliaires, provoquant une lithiase biliaire. Ceci contribue au défaut de digestion des lipides.

Les principales complications sont l'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire avec risque d'hémorragie digestive. La vésicule biliaire est fréquemment atrophique. Par ailleurs, des lithiases vésiculaires sont plus souvent observées avec la prolongation de la survie des patients (76). Les lésions peuvent à terme évoluer vers une cirrhose biliaire et hépatique.

La vaccination contre les hépatites A et B est fortement recommandée, ainsi que la mise en place d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique. Une adaptation de la nutrition est aussi nécessaire.

1.4.3. Autres atteintes

Le canal CFTR ayant une expression ubiquitaire, d'autres organes présentent des atteintes suite au mauvais fonctionnement ou absence de la protéine chez les patients atteints de mucoviscidose.

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	618	758	875	932	868	763	782	604	1218	7418	
Cancer	.	.	.	3	2	3	13	21	41	83	1.1%
Ostéopénie / ostéoporose	.	1	22	62	142	178	193	190	438	1226	16.5%
Fracture	1	3	5	5	5	4	8	5	14	50	0.7%
Arthropathie	.	2	10	10	13	25	26	35	96	217	2.9%
Incontinence urinaire	.	2	3	1	8	16	12	7	37	86	1.2%
Lithiase rénale	1	2	1	3	5	13	13	9	16	63	0.8%
Hypertension artérielle traitée	.	.	.	2	15	35	93	107	285	537	7.2%
Insuffisance rénale terminale	1	2	7	8	24	42	0.6%
Dépression (évaluée et suivie)	2	8	19	44	78	88	100	80	231	650	8.8%

Registre français de la mucoviscidose 2021

Tableau 5 : Répartition des autres éléments de morbidité par classe d'âge (4)

1.4.3.1. Cancer

Un risque accru de cancer émerge dans la population adulte atteint de mucoviscidose. Les cancers colorectaux ont augmenté après la transplantation pulmonaire, liés à la réduction du contrôle immunitaire antitumoral causé par les médicaments immunosuppresseurs. Le risque est 15 fois plus élevé chez les patients fibro-kystiques recevant une greffe de poumon que pour les autres populations atteintes de maladies (77).

1.4.3.2. Troubles Osseux

Au niveau osseux, dès l'enfance des différences apparaissent d'une part au niveau de la croissance et de l'autre au niveau de la formation des os. Les patients atteints de mucoviscidose sont en moyenne plus petits et plus minces par rapport à la population générale. Cette différence commence dès l'enfance (78,79).

L'ostéopénie et l'ostéoporose surviennent fréquemment chez les hommes et les femmes atteints de mucoviscidose. La prévalence de l'ostéoporose et/ou ostéopénie chez les personnes atteintes de mucoviscidose est de 16,5 % (Tableau 5)(80,81). La densité minérale osseuse de la colonne vertébrale et du fémur est inférieure aux niveaux attendus pour l'âge chez ces patients. Ceci suggère une réduction à la fois corticale et trabéculaire de la minéralisation osseuse et augmente considérablement le risque de fracture (82).

Les patients atteints de mucoviscidose ont de multiples facteurs de risque de déficit de la minéralisation osseuse. La malnutrition et la malabsorption entraînent des carences en nutriments, notamment en calcium, vitamine D et vitamine K essentiels à la formation et au maintien du capital osseux (80). L'hypogonadisme, le retard pubertaire, l'inactivité physique, les traitements par corticoïdes, le diabète, l'insuffisance pancréatique et l'inflammation sont aussi des facteurs de risque bien connus de mauvaise santé osseuse (83).

Dans la formation osseuse, les ostéoclastes créent des micro-fractures au niveau de l'os afin que les ostéoblastes puissent reconstruire par la suite. Les ostéoclastes sont sur activés et en plus grand nombre chez les personnes ayant une mutation de la protéine CFTR (82). La résorption osseuse n'est pas compensée par l'activité des ostéoblastes. Les ostéoblastes présentent également un défaut de maturation dû à la mutation de CFTR (84,85).

Le traitement repose sur la prévention des facteurs de risque avec la supplémentation en nutriments (protéines, lipides, glucides), vitamines (vitamine D et en vitamine K si nécessaire), et minéraux (ex : un apport en calcium suffisant), mais aussi la surveillance d'un retard pubertaire ou d'un hypogonadisme.

1.4.3.3. Complications néphrologique urologique et périnéale

Les pathologies rénales sont rares mais deviennent de plus en plus communes avec l'augmentation de l'âge des patients.

1.4.3.3.1. Insuffisance rénale chronique

La prévalence de l'insuffisance rénale au cours de la mucoviscidose est difficile à estimer car les méthodes d'évaluation sont discutées dans cette population. Parmi les causes, on retrouve l'utilisation répétée de médicaments néphrotoxiques notamment les aminoglycosides lors des traitements antibiotiques souvent utilisés à hautes doses, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et les médicaments immunosuppresseurs comme les anti-calcineurine après une greffe (86–88). La néphropathie diabétique, l'amylose et la néphropathie aux cristaux d'oxalate jouent un rôle majeur dans la détérioration de la fonction rénale de ces patients. La préservation de la fonction rénale tout au long de la vie est l'objectif chez tous les patients atteints de mucoviscidose (89).

1.4.3.3.2. L'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est principalement causée par l'administration de médicaments comme les aminosides.

Pour préserver au maximum la fonction rénale, les schémas d'administration sont adaptés au patient et des dosages réguliers de la concentration plasmatique sont effectués (68).

1.4.3.3.3. Lithiases rénales

Les patients atteints de mucoviscidose ont un risque deux fois plus élevé que la population générale de développer une lithiase rénale, avec une prévalence de 0,8% en 2021 (Tableau 5). Elles sont généralement radio-opaques, constituées d'oxalate de calcium. Elles sont favorisées par la déshydratation, l'hyperuricosurie, l'hyperoxalurie, l'hypercalciurie, l'hypocitaturie et l'absence d'*Oxalobacter forminogenes* (bactérie gram négatif anaérobie normalement présente dans le tube digestif, qui, en métabolisant l'oxalate, réduit le risque de lithiases). Les épisodes peuvent être asymptomatiques ou symptomatiques, et peuvent survenir chez les patients adultes. Les symptômes associent colique néphrétique et hématurie. La formation de lithiases rénales doit être prévenue par une hydratation orale suffisante, un régime alimentaire pauvre en oxalates (évitant rhubarbe, épinards, noix, thé, chocolat) et riche en calcium. Pour les lithiases rénales récidivantes ou compliquées, la lithotripsie ou la chirurgie peuvent être envisagées (89).

1.4.3.3.4. Incontinence urinaire

L'incontinence urinaire chez les adolescentes et les femmes adultes atteints de mucoviscidose est plus fréquente par rapport à la population générale. Cela touche entre 30 et 68% de ces femmes. Le diagnostic est sous-estimé car les symptômes sont rarement rapportés

spontanément par les patients. Les facteurs favorisants sont principalement la toux, mais aussi certaines techniques de drainage bronchique. La prise en charge repose sur la rééducation du plancher pelvien après avis médical (90).

1.4.3.4. Troubles Cutanés

Chez les patients atteints de la mucoviscidose, les glandes sudoripares sécrètent une sueur plus riche en chlorure de sodium. Ceci provoque un phénomène de déshydratation. La perte de sel est importante, la composition ionique de la sueur est modifiée par rapport aux individus sains. C'est cette caractéristique qui est utilisée pour le dépistage de la maladie lors du test de la sueur.

Les manifestations cutanées sont sous-estimées chez ces patients, on recense plusieurs atteintes (91) :

- Dermatite par carence en nutriments de la mucoviscidose
- Atopie plus fréquente que dans la population générale
- Hypersensibilité médicamenteuse
- Réactions cutanées aquagéniques précoces aussi appelée Kératodermie palmoplantaire aquagénique
- Vascularite

1.4.3.5. Troubles orl

Plusieurs anomalies naso-sinusiennes sont retrouvées chez les individus atteints de mucoviscidose, comme le renflement ou le déplacement de la paroi nasale latérale et la déminéralisation du processus uncinés. L'hypoplasie ou l'aplasie des sinus paranasaux a été uniformément signalée chez les patients atteints de mucoviscidose. L'hypoplasie des sinus frontaux et sphénoïdaux est décrite chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une polyposse. Une agénésie du sinus frontal est observée chez 63 % des sujets (92).

L'inflammation chronique retrouvée au niveau nasal favorise le développement de polypes nasaux. On les retrouve chez les enfants qui sont opérés dès le plus jeune âge (93,94). Leurs présences contribuent à l'installation de sinusites chroniques chez le patient atteint de mucoviscidose (95). Le mucus se retrouve trop visqueux et déshydraté à cause du

dysfonctionnement de CFTR. L'épuration ciliaire est donc perturbée ce qui favorise l'apparition d'infections (96).

De plus, les voies aériennes supérieures constituent un réservoir bactérien.

1.4.3.6. Fertilité

Au cours du développement foetal, la protéine CFTR est exprimée notamment au niveau du système reproducteur des patients atteints de mucoviscidose. Ceux-ci peuvent développer des malformations car le CFTR est exprimé à la fois dans le système reproducteur masculin (l'épididyme, les vésicules séminales et le canal déférent) et le système reproducteur féminin (utérus et vagin). Chez l'homme, cela entraîne une stérilité (97).

1.4.3.6.1. Stérilité masculine

La stérilité concerne environ 97 % des hommes atteints de mucoviscidose. Elle est liée à une absence bilatérale des canaux déférents presque constante et ceci diminue le volume d'éjaculation et est responsable d'une azoospermie excrétoire en lien avec l'anomalie génétique. Le diagnostic est confirmé par l'examen clinique, le spermogramme (azoospermie, volume d'éjaculat <1ml et pH acide) ainsi que le profil hormonal (hormone foliculostimulante, hormone lutéinisante, testostérone) (26,98).

1.4.3.6.2. Fertilité féminine

Chez la femme atteinte de mucoviscidose, il n'y a pas d'anomalie anatomique du tractus génital. Le taux d'infertilité féminine est de 35% contre 14% dans la population générale. La diminution de fertilité est due à des troubles hydroélectrolytiques et des anomalies de viscosité des sécrétions utérines et de la glaire cervicale mais aussi à des facteurs retrouvés dans la population générale (99).

1.4.3.7. Les syndromes anxieux et dépressif

Un état de dépression et d'anxiété est retrouvé chez 8.8% des patients atteints de mucoviscidose (Tableau 5). Ces symptômes sont retrouvés chez les adultes et les enfants en conséquence des symptômes, des lourds traitements et de l'impact de la maladie sur la vie des patients. La dépression est un des facteurs de non-adhérence aux traitements et nécessite une prise en charge (100).

Ces patients peuvent être sujets à d'autres pathologies de l'adulte, et progressivement du sujet âgé (pathologies cardio-vasculaires, ménopause, arthralgies, etc...), ainsi qu'au développement de cancers.

1.5. Traitements

Depuis plusieurs années, de nouveaux médicaments dits « spécifiques de la mucoviscidose » ont été développés (modulateurs du canal CFTR). Ces médicaments ont la particularité d'agir sur les dysfonctions de CFTR, en amont des symptômes. Ces traitements ont permis d'améliorer la qualité de vie ainsi que l'espérance de vie des patients. On distingue ainsi les traitements dit les traitements symptomatiques et les traitements dit spécifiques.

Les traitements proposés symptomatiques nécessitent une réelle coordination entre plusieurs spécialistes. Ces traitements portent essentiellement sur la prise en charge de l'insuffisance respiratoire, ainsi que l'atteinte digestive et nutritionnelle qui est également un aspect important du traitement. Certaines spécialités peuvent être utilisées selon des modalités non conformes à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (indication, âge du patient, posologie ou rythme d'administration différent de l'AMM) (8).

Le nombre de médicaments prescrits est conséquent chez certains patients (Tableau 6). Le tableau 6 résume les différentes classes pharmaco-thérapeutiques de médicaments fréquemment prescrits aux patients atteints de mucoviscidose. Chaque prescription se fait au cas par cas, selon les symptômes et le stade de la maladie.

Sphère	Classe pharmacothérapeutique
Respiratoire	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bronchodilatateurs ou anti-inflammatoire par voie inhalée 2. Mucolytiques, fluidifiants bronchiques, sérum salé hypertonique 3. Antibiotiques inhalés
Digestif	<ol style="list-style-type: none"> 1. Extraits pancréatiques 2. Acide ursodésoxycolique 3. Inhibiteur pompe à protons 4. Laxatifs
Endocrino-nutritionnel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vitamines liposolubles ADEK 2. Insuline
Antibiotiques - Antifongiques	<ol style="list-style-type: none"> 1. Azithromycine (à visé anti inflammatoire) 2. Antibiotiques anti-staphylocoque ou anti-pseudomonas aeruginosa (Cures per os, IV) 3. Traitement anti-mycobactéries 4. Antifongiques azolés : Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole
Divers	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antalgiques 2. Antidépresseur 3. Corticoïdes 4. β-bloquants 5. Immunosuppresseur

Tableau 6 : Liste non exhaustive de médicaments pouvant être prescrits chez un individu atteint de la mucoviscidose

Les différents traitements peuvent être administrés par voie orale ou inhalée. Les avantages de la voie inhalée sont d'avoir une action locale directe et rapide sur le mucus et le parenchyme des voies aériennes mais également de limiter les effets indésirables.

1.5.1. Traitements symptomatiques

1.5.1.1. Traitements des voies respiratoires

La prise en charge de l'atteinte respiratoire a deux objectifs principaux : améliorer la clairance mucociliaire et réduire l'infection bactérienne pulmonaire. Elle repose sur la kinésithérapie respiratoire, une antibiothérapie, des traitements par des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires et fluidifiants mucolytiques.

1.5.1.1.1. Clairance des voies respiratoires

Les traitements inhalés visant à améliorer la qualité du mucus, et donc de faciliter son évacuation, vont agir à différents niveaux du réseau formé par les mucines et sur leurs liaisons. Le mucus épais des voies respiratoires doit être liquéfié grâce à plusieurs spécialités (101).

1.5.1.1.1.1. Le sérum salé hypertonique

Le sérum salé hypertonique (SSH) diminue la viscosité des sécrétions en augmentant l'hydratation du mucus par effet osmotique. La clairance muco-ciliaire est augmentée.

Une étude a été réalisée chez 164 patients traités pendant 48 mois avec deux nébulisations par jour de sérum salé hypertonique à 7 % ou sérum salé isotonique. Celle-ci a montré que le nombre d'exacerbations infectieuses étaient statistiquement inférieures dans le groupe hypertonique, avec des valeurs fonctionnelles respiratoires au final un peu supérieures à celles du groupe isotonique (102).

La spécialité MucoClear® se présente sous la forme d'ampoules de 4 mL de solution de NaCl dosée à 6% prêtes à l'emploi pour une nébulisation. L'inhalation d'un bronchodilatateur avant la nébulisation est recommandée en raison du risque de bronchospasme. L'utilisation du sérum salé hypertonique reste ponctuel en France.

1.5.1.1.1.2. Dornase alfa

La dornase alfa est une désoxyribonucléase recombinante humaine qui permet l'hydrolyse de l'ADN extranucléaire présent dans le mucus. Elle est obtenue par génie génétique et est similaire à celle retrouvée dans le corps humain. Cette enzyme permet de liquéfier les sécrétions. Ainsi elle réduit l'encombrement bronchique et améliore la clairance muco-ciliaire. L'effet recherché est une diminution de la sensation de dyspnée, une amélioration de la fonction ventilatoire, et une réduction des infections respiratoires.

Le nom de la spécialité contenant la dornase alfa est Pulmozyme® dosée à 2500 U/2,5 ml. C'est une solution à inhaler par nébulisation avec un appareil nébulisateur pneumatique ou à tamis. Cette molécule est indiquée dans le traitement de l'encombrement bronchique chez les patients de plus de cinq ans ayant une capacité vitale forcée supérieure à 40%. La posologie est de 1 ampoule à 2 par jour. Les ampoules doivent être administrées avec un nébuliseur compresseur pneumatique. Les effets secondaires mineurs (raucité de la voix, laryngite, pharyngite) disparaissent en général dans les trois premières semaines de traitement (103).

1.5.1.1.1.3. Mucolytique

La N-acétylcystéine est un mucolytique qui rompt les ponts disulfures reliant deux fonctions thiol présentes sur les protéines des sécrétions bronchiques. La N-acétylcystéine diminue la viscosité et l'élasticité des sécrétions, ce qui permet d'améliorer la clairance muco-ciliaire au niveau des poumons. Les spécialités contenant la N-acétylcystéine sont Mucomyst®, Exomuc®, Fluimucil®. Ce sont des sachets à diluer dans de l'eau à utiliser à partir de sept ans. La posologie est de 600 mg par jour à répartir en trois prises ; la dernière prise devant être avant 18 heures afin d'éviter une toux nocturne avec l'écoulement des sécrétions dans la gorge pendant la nuit.

1.5.1.1.1.4. Kinésithérapie

Le but des séances de kinésithérapie est :

- Aider le patient à drainer ses voies aériennes tant nasale qu'inférieures, les débits ventilatoires et les volumes ventilés. Le patient va apprendre à faire travailler son diaphragme, à contrôler sa toux et à expectorer.
- Développer sa capacité pulmonaire et sa capacité d'endurance
- Améliorer le confort digestif par des massages abdominaux
- Prendre en charge les conséquences musculosquelettiques de la maladie

La kinésithérapie doit être prescrite rapidement après le diagnostic. Ces séances permettent de limiter l'inflammation et les infections qui peuvent survenir avant l'apparition des symptômes. Les séances de kinésithérapies sont mieux acceptées si elles sont proposées tôt.

Les séances de kinésithérapie sont quotidiennes dans la vie des malades atteints de la mucoviscidose. Une séance de kinésithérapie peut être précédée d'une fluidification du mucus par une nébulisation de sérum salé hypertonique ou de RhDNase.

1.5.1.1.2. Les bronchodilatateurs

Les personnes atteintes de mucoviscidose reçoivent souvent des médicaments pour ouvrir leurs voies respiratoires. Les médicaments sont administrés soit par des aérosols-doseurs pressurisés, inhalateurs de poudre sèche, ou par des nébuliseurs (104).

Les anticholinergiques sont moins utilisés dans la mucoviscidose car ils entraînent un effet nul à délétère sur la viscosité du mucus et une possible diminution de la clairance muco-ciliaire selon les études (105).

Les bêta-2-mimétiques ont des effets bénéfiques sur les signes cliniques respiratoires. Les bêta-2-mimétiques peuvent être prescrits dans trois situations :

- Les périodes d'exacerbations : on peut utiliser les β 2-mimétiques de courte durée d'action pour permettre une amélioration des paramètres respiratoires, notamment le volume expiratoire maximal par seconde.
- Les périodes stables : on peut utiliser les β 2-mimétiques d'action longue si nécessaire. L'indication est basée sur la clinique et la gêne respiratoire des patients (toux, dyspnée, tolérance à l'effort). Ils augmentent le débit expiratoire de pointe chez les individus ayant une hyperréactivité bronchique. Par rapport au placebo, les bêta-2 agonistes à longue durée d'action augmentent le VEMS et le débit expiratoire forcé entre 25 % et 75 % du débit expiratoire.
- Avant le début de la séance de kinésithérapie : l'administration de β 2-mimétiques d'action courte par voie inhalée permet d'améliorer le drainage bronchique.

Les bêta-2-mimétiques à courte durée d'action sont fortement conseillés avant la prise de certains médicaments comme la Tobramycine ou la Colistine pour éviter des bronchospasmes (106).

1.5.1.1.3. Les corticoïdes inhalés

Les corticoïdes inhalés sont utilisés pour leur pouvoir anti-inflammatoire. Malgré le manque de données montrant que les corticostéroïdes inhalés sont des agents anti-inflammatoires efficaces dans la mucoviscidose, ils sont fréquemment prescrits pour préserver la fonction pulmonaire en bloquant l'inflammation. Dans la mucoviscidose, ils devraient en pratique être utilisés lors de manifestations asthmatiques (107,108).

Les aérosols doseurs et les inhalateurs de poudre sèches sont plus employés que les formes destinées à la nébulisation. Il est nécessaire de bien se rincer la bouche après l'administration de corticoïdes inhalés pour éviter l'apparition de candidoses oro-pharyngées. Au long court, ils peuvent ralentir la croissance des enfants lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses.

1.5.1.1.4. Oxygénothérapie

Les complications les plus graves de la mucoviscidose sont liées à l'insuffisance respiratoire. La supplémentation en oxygène est utilisée chez les personnes atteintes de maladies

pulmonaires chroniques qui présentent une hypoxémie. Il n'y a pas de données publiées pour guider la prescription d'une supplémentation chronique en oxygène chez les personnes atteintes. L'oxygénothérapie à court terme pendant le sommeil et l'exercice améliore l'oxygénation mais est associée à une hypercapnie modeste et probablement sans conséquence clinique. Il y a des améliorations dans la durée de l'exercice, le temps d'endormissement et la fréquentation régulière de l'école ou du travail.

1.5.1.1.5. Antibiotiques

La prise d'antibiotiques est fréquente chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Ils sont administrés sous forme inhalée, orale ou intraveineuse, avec des cures pouvant parfois être rapprochées. Certains antibiotiques peuvent être utilisés selon des modalités non conformes à l'AMM, par l'indication, l'âge du patient, la posologie ou le rythme d'administration. Il est indispensable de connaître le statut microbiologique du patient, et de savoir que la durée de l'antibiothérapie est souvent majorée de même que la posologie. Par conséquent, pour les classes d'antibiotiques à index thérapeutique étroit, il est nécessaire de pratiquer des dosages sériques en cours de traitement. La quantité de personnes infectées par les germes est en diminution grâce aux nouvelles thérapies et à une meilleure connaissance de la maladie et des agents pathogènes.

1.5.1.1.5.1. Antibiotiques inhalés

L'administration d'antibiotiques sous forme inhalée présente plusieurs avantages : agir directement au niveau du site de l'infection, atteindre des concentrations locales élevées (plus de 10 fois supérieures à la CMI du germe), réduire ou supprimer les effets toxiques. Ceci est d'autant plus intéressant lors d'emploi d'antibiotiques concentration ou dose-dépendants.

Le traitement de la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* repose essentiellement sur la Tobramycine, la Colistine ou l'Aztréonam.

1.5.1.1.5.1.1. Tobramycine (Tobi®)

La Tobramycine 300 mg/5ml est un antibiotique de la famille des aminosides qui inhibe la synthèse des protéines de la bactérie par fixation à la sous-unités 30S des ribosomes (Figure 14). Elle a une action sur les bactéries à Gram négatif. Comme tous les aminosides, il possède une forte toxicité au niveau rénal et ototoxicité.

Ce sont des ampoules à administrer par nébulisation. Cette molécule à une indication dans le traitement au long court des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints

de mucoviscidose de plus de 6 ans. La posologie est d'une ampoule toutes les 12 heures un mois sur deux en alternance avec l'Aztréonam (Cayston®). La voie pulmonaire locale permet de limiter les effets indésirables comme la néphrotoxicité ou l'ototoxicité.

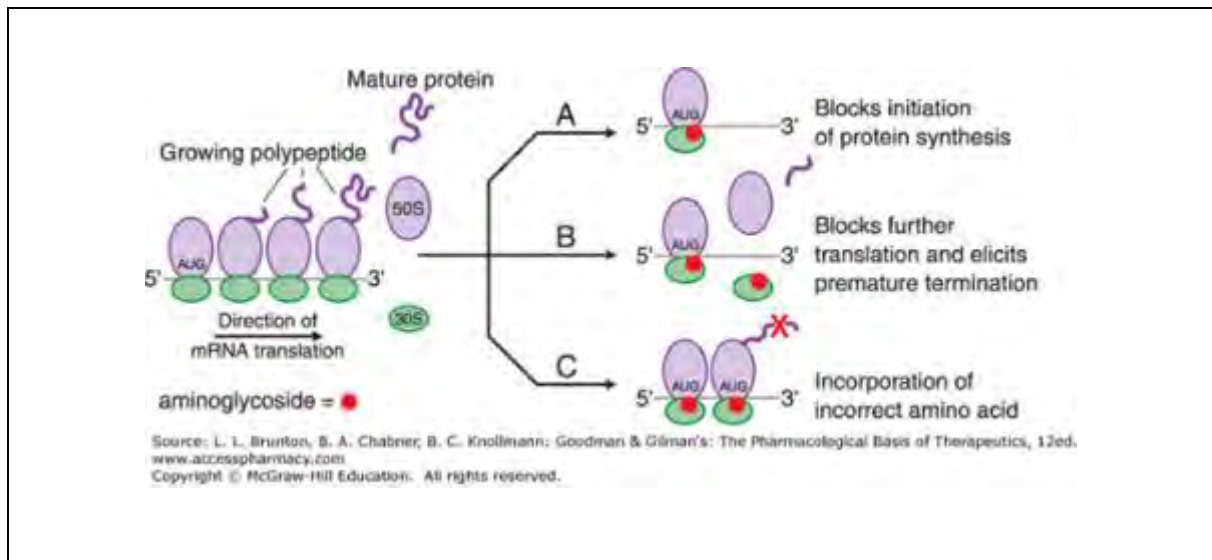


Figure 14 : Schéma du mode d'action des aminosides (109)

L'efficacité de la Tobramycine inhalée à fortes doses chez des patients atteints de mucoviscidose colonisés chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* a été démontré dans plusieurs études dont deux études multicentriques randomisées en double aveugle. Pour la première étude, le groupe traité par 600 mg de Tobramycine 3 fois par jour pendant 1 mois a amélioré son VEMS de 9,7 % par rapport au groupe placebo (110).

Dans la seconde étude, 520 patients ont reçu 1 mois sur 2 pour un total de 24 semaines 300 mg 2 fois par jour de Tobramycine ou un placebo (111). Les patients traités par Tobramycine ont amélioré leur fonction respiratoire (VEMS) de 10 % au bout de 20 semaines alors que ceux sous placebo ont une fonction qui a diminuée de 2 % en moyenne. La densité en *Pseudomonas aeruginosa* dans les crachats a été divisée par 6 dans le groupe Tobramycine alors qu'elle a été multipliée par 2 dans le groupe placebo. Les hospitalisations et les cures antibiotiques ont été également significativement moins fréquentes dans le groupe Tobramycine. Enfin, comme une chute de VEMS de 10 à 20 % pendant quelques minutes peut être observée après nébulisation de Tobramycine, il convient d'être prudent lors d'administration chez des patients ayant une insuffisance respiratoire grave avec un VEMS de moins de 25 %.

1.5.1.1.5.1.2. Colistine (Colymicine®)

La Colistine est un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines. Les polymyxines, sont des polypeptides cycliques qui agissent par fixation au lipopolysaccharide ainsi qu'aux phospholipides de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, dont elles augmentent la perméabilité cellulaire (Figure 15). C'est un antibiotique bactéricide concentration dépendant qui possède un spectre d'action étroit. Elle est indiquée pour traiter les infections chroniques des bactéries aérobies à Gram négatif, notamment *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* et *Klebsiella sp*. La posologie est de 1 à 6 millions d'UI par jour en 1 à 3 prises par nébulisation. Son usage est limité car elle est néphrotoxique.

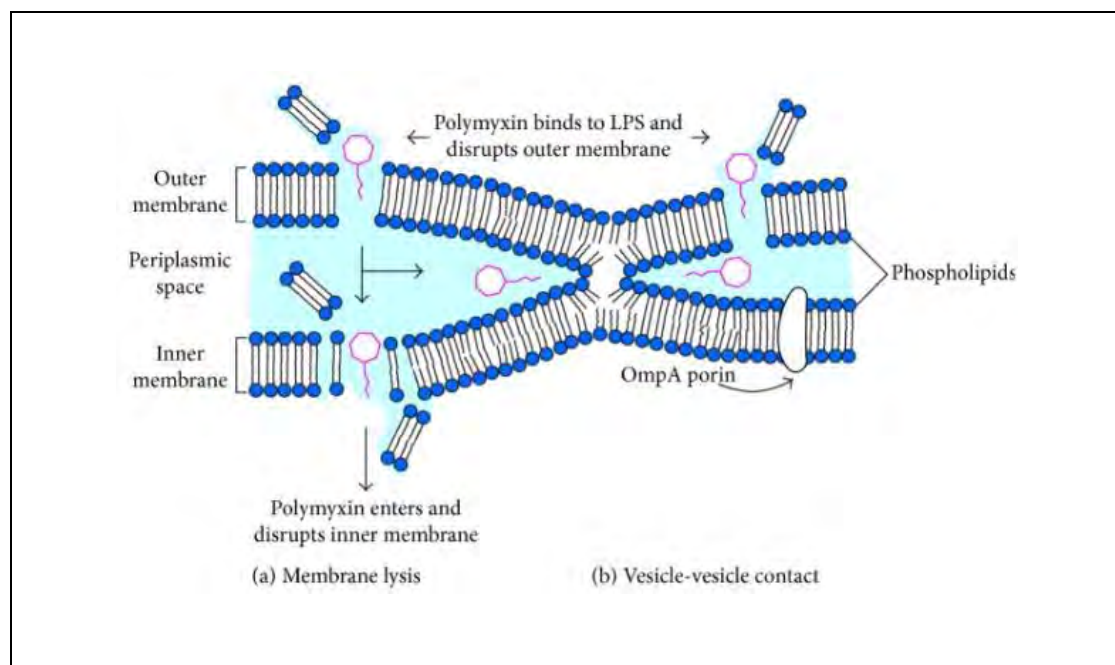


Figure 15: Schéma du mode d'action des Polymyxines (112)

La colistine est un antibiotique particulièrement intéressant car les cas de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la colistine sont rares. Les études concernant la colistine montrent une efficacité en nébulisation dans la colonisation chronique, en particulier en prolongement d'une cure antibiotique intraveineuse (1 million d'unités 2 fois par jour pendant 3 mois avec gain de VEMS de 6 %) (113). Contrairement à d'autres antibiotiques nébulisés, la colistine n'induit pas d'augmentation du taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, mais semble, à l'inverse, restaurer une certaine sensibilité des souches multirésistantes (114).

Dans le traitement de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, l'association colistine nébulisée et Ciprofloxacine *per os* réduisait le risque de colonisation chronique (14 % versus 58 % dans le groupe non traité)(115).

1.5.1.1.5.1.3. Aztreonam (Cayston®)

L'Aztréonam est une bêta-lactamine monocyclique du groupe des monobactames. Elle agit en inhibant la synthèse protéique. Elle est indiquée dans les infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose de plus de 6 ans. La Cayston® 75 mg doit être pris 3 fois par jour à intervalles réguliers pendant une durée de 28 jours suivi d'une pause de 28 jours. Un bronchodilatateur doit être utilisé avant chaque inhalation. Les effets indésirables les plus retrouvés sont : rash cutanée, nausées, vomissements et diarrhées (116). Ce médicament s'utilise avec un nébuliseur spécifique, le Altera® qui se trouve en dehors du circuit pharmaceutique. Le patient doit se fournir l'appareil directement chez le laboratoire fabriquant.

1.5.1.1.5.2. Antibiotiques par voie orale

1.5.1.1.5.2.1. Macrolides

L'Azithromycine et l'Erythromycine sont des macrolides qui possèdent une activité bactériostatique. Elles inhibent la synthèse protéique en agissant au niveau de la sous-unité 50S des ribosomes de façon réversible (Figure 16). Ces molécules sont trop volumineuses pour une action sur les Gram négatif. Leur bonne pénétration intracellulaire leur confère une action sur les germes intracellulaires. Elles agissent sur *Toxoplasma gondii* et les streptocoques. L'Erythromycine est indiquée dans les infections à *Haemophilus influenzae*. Ces molécules sont stables en milieu acide sauf Erythromycine et instables en milieu alcalin, ce qui fait qu'elles ne peuvent être perfusées. Ce sont des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4, ils peuvent donc être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont les nausées, vomissements, diarrhées et un risque d'allongement du QT.

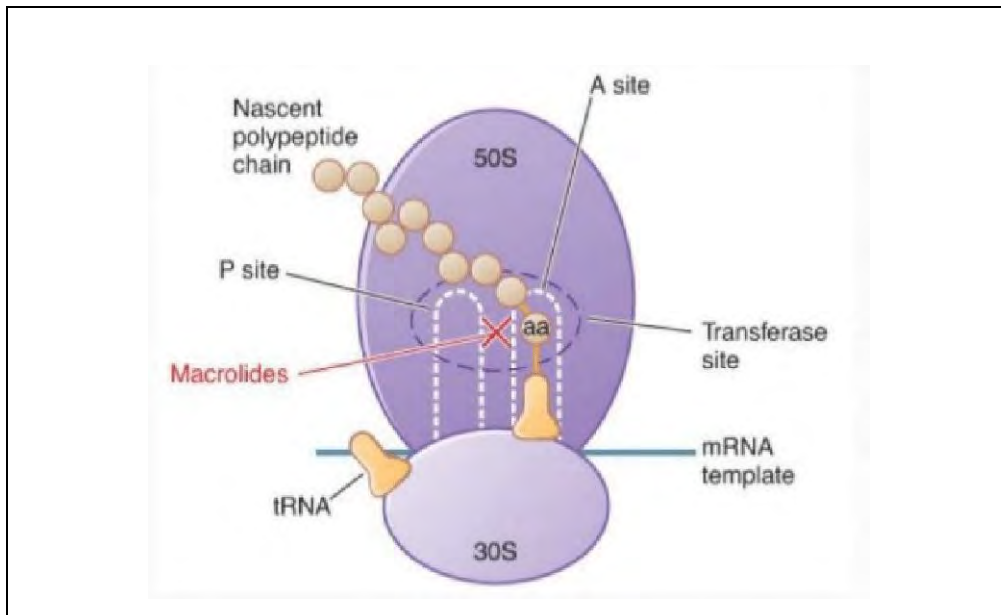


Figure 16 : Schéma du mode d'action des macrolides (117)

L'azithromycine est un traitement reconnu pour ses effets anti-inflammatoires démontrés. Ce traitement est utilisé au long court à faible dose. Il est à discuter chez tous les patients atteints de la forme classique de mucoviscidose, à partir de l'âge de 6 ans, quel que soit le statut bactériologique.

1.5.1.1.5.2.2. Ciprofloxacin

La Ciprofloxacin est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones qui possède une activité bactéricide concentration dépendant par inhibition de la topoisomérase de type 2. Les fluoroquinolones s'intercalent entre l'ADN et la topoisomérase ce qui empêche la lecture de l'ADN (Figure 17). Les fluoroquinolones ont un spectre d'action essentiellement sur les bactéries Gram positif et intracellulaire. La Ciprofloxacin est indiquée dans le traitement des infections à bactéries Gram négatif, notamment dans la mucoviscidose pour *Pseudomonas aeruginosa*. La ciprofloxacin est un inhibiteur du cytochrome 1A2 et modéré du CYP3A4.

Ce médicament allonge l'intervalle QT et peut provoquer de l'arythmie. Il est connu pour avoir comme effet indésirable des douleurs musculaires. Il est photosensibilisant et augmente le risque d'hypoglycémie (118). Il faut aussi rappeler au patient de prendre ce médicament à distance des produits laitiers et du fer en raison du risque de complexation conduisant à une diminution de la biodisponibilité orale.

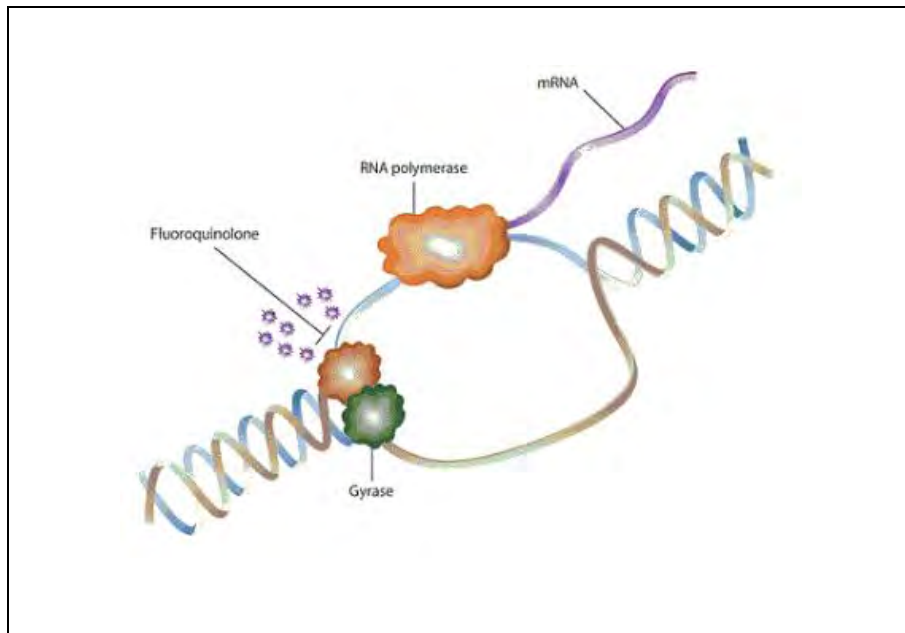


Figure 17 : Schéma du mode d'action des fluoroquinolones (119)

1.5.1.1.5.2.3. Linézolide

Le linézolide est un antibactérien de synthèse appartenant à une nouvelle classe d'antimicrobiens, les oxazolidinones. C'est un inhibiteur réversible non sélectif de la monoamine oxydase. Il agit en empêchant la formation du ribosome (Figure 18).

Il est actif sur les bactéries aérobies à Gram positif et les micro-organismes anaérobies. La posologie est de 600mg 2 fois par jour.

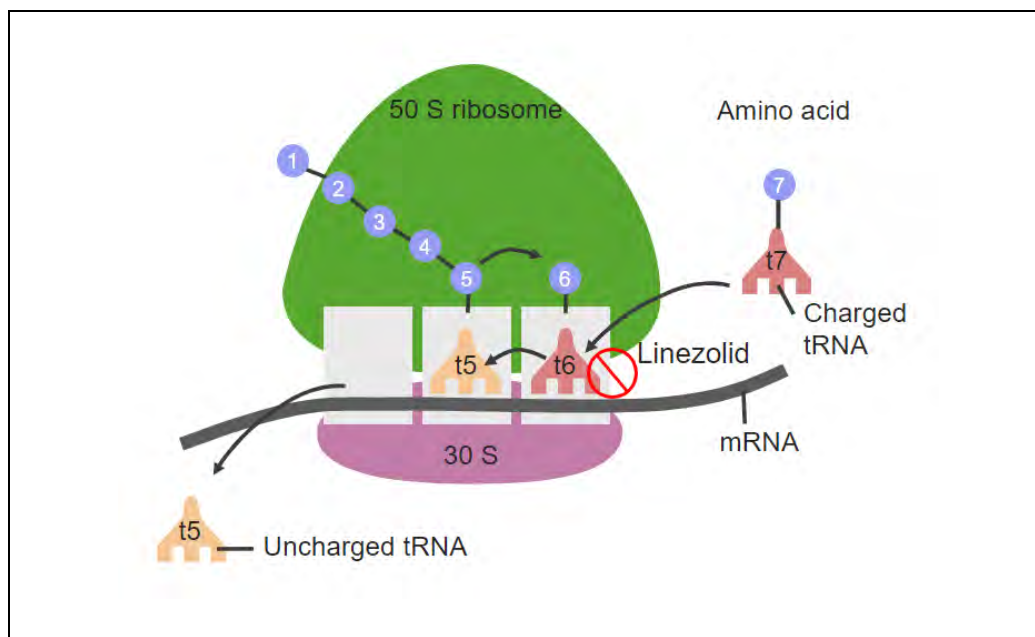


Figure 18 : Mécanisme d'action du linézolide (120)

1.5.1.1.5.3. Antibiotiques par voie intra-veineuse

1.5.1.1.5.3.1. Vancomycine

La Vancomycine est un glycopeptide bactéricide à activité temps-dépendante qui inhibe la synthèse de la paroi bactérienne. Les glycopeptides forment des liaisons hydrogènes avec l'extrémité D-Ala-D-Ala terminale des précurseurs du peptidoglycane et bloquent l'action des transpeptidases avec leur taille volumineuse (Figure 19). Le spectre d'action est étroit, principalement actif sur les bactéries Gram positif. Elle possède l'indication pour les staphylocoques, entérocoques, streptocoques et pneumocoques. La posologie est de 30mg/kg/jour en 2 à 4 perfusions. Les principaux effets indésirables sont hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et néphrotoxicité.

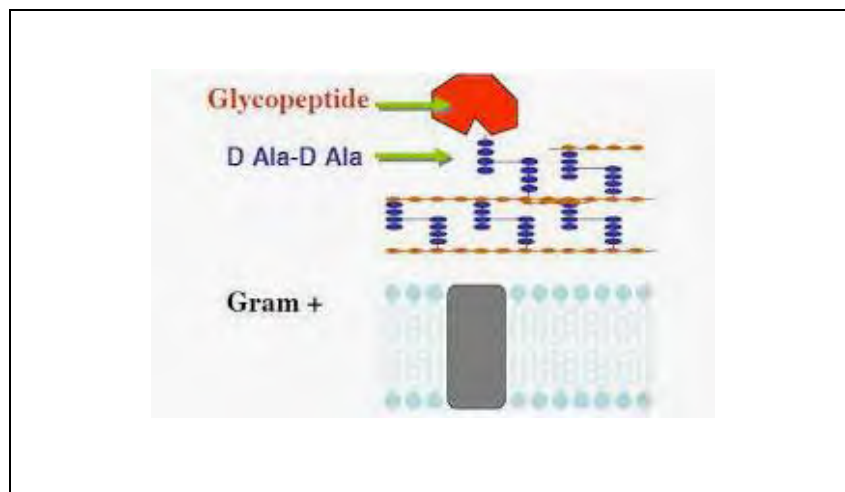


Figure 19 : Mécanisme d'action des glycopeptides (121)

1.5.1.1.5.3.2. Colistine

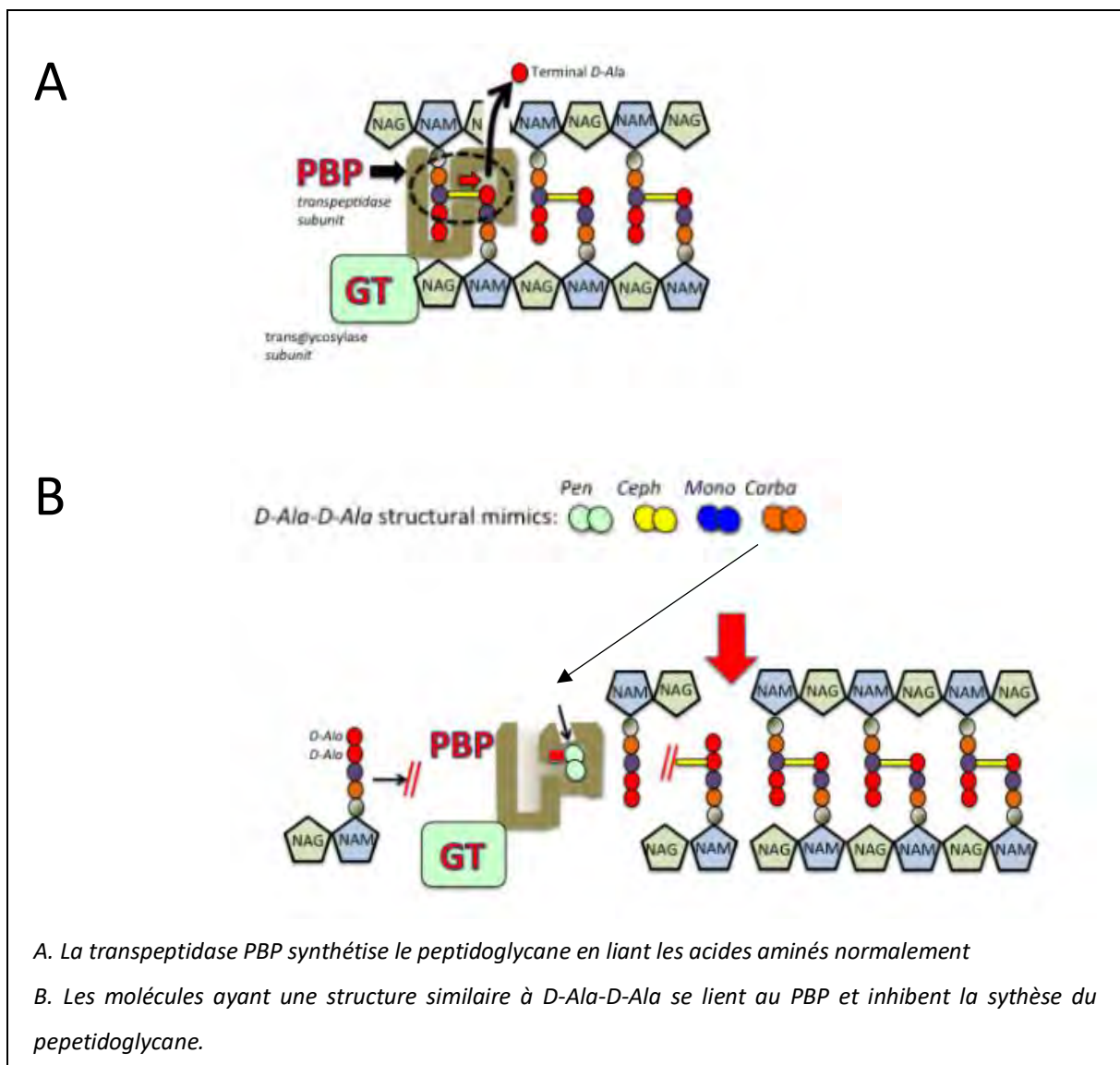
Comme vu précédemment, elle est indiquée par voie inhalée ou IV pour traiter les infections à *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae* notamment. La posologie est de 50000 U/kg/jour en 2 à 3 fois par jour. La voie IV est utilisée en dernier recours sur les bactéries multirésistantes et nécessite une surveillance de la fonction rénale car cette molécule est très néphrotoxique ainsi que neurotoxique.

1.5.1.1.5.3.3. Carbapénème

L'imipénème et Méropénème sont des antibiotiques de la classe des carbapénèmes. Les carbapénèmes agissent en liant des protéines bactériennes, les Penicillin Binding Proteins (PBP) et plus spécifiquement la PBP-2 et la PBP-3 (Figure 20). Ces PBP sont des transpeptidases, des enzymes de synthèse du peptidoglycane qui est un des constituants de

la paroi cellulaire des bactéries. Le spectre d'action est large vis-à-vis des Gram négatif, et actif sur *Pseudomonas aeruginosa*. L'Imipénème est actif sur de nombreuses souches hospitalières résistantes aux Céphalosporines et Aztréonam. Il est hydrolysé au niveau rénal par la déhydropeptidase de type 1 (DHP). Pour éviter l'ouverture du cycle bêta-lactamase, il est associé à la Cilastatine.

On privilégie le Meropénème car moins toxique que l'Imipénem et meilleure concentration minimale inhibitrice (CMI) sur *Pseudomonas aeruginosa*.



A. La transpeptidase PBP synthétise le peptidoglycane en liant les acides aminés normalement

B. Les molécules ayant une structure similaire à D-Ala-D-Ala se lient au PBP et inhibent la sythèse du pepetidoglycane.

Figure 20 : Mécanisme d'action des carapènèmes (122)

1.5.1.1.5.3.4. Triméthoprime/Sulfaméthoxazole

Le Sulfaméthoxazole est un sulfamide qui inhibe l'enzyme dihydroptéroate synthétase qui synthétise l'acide folique empêchant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques par les

bactéries. Le Triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase (Figure 21). L'activité est 20 à 100 fois plus puissante qu'un sulfamide seul. Un déficit en Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase doit être recherché car ce médicament augmente le risque d'hémolyse chez ces patients qui peut être fatal. La fonction rénale et hépatique doit être surveillée car les métabolites acétylés sont acides et provoquent des lithiases urinaires.

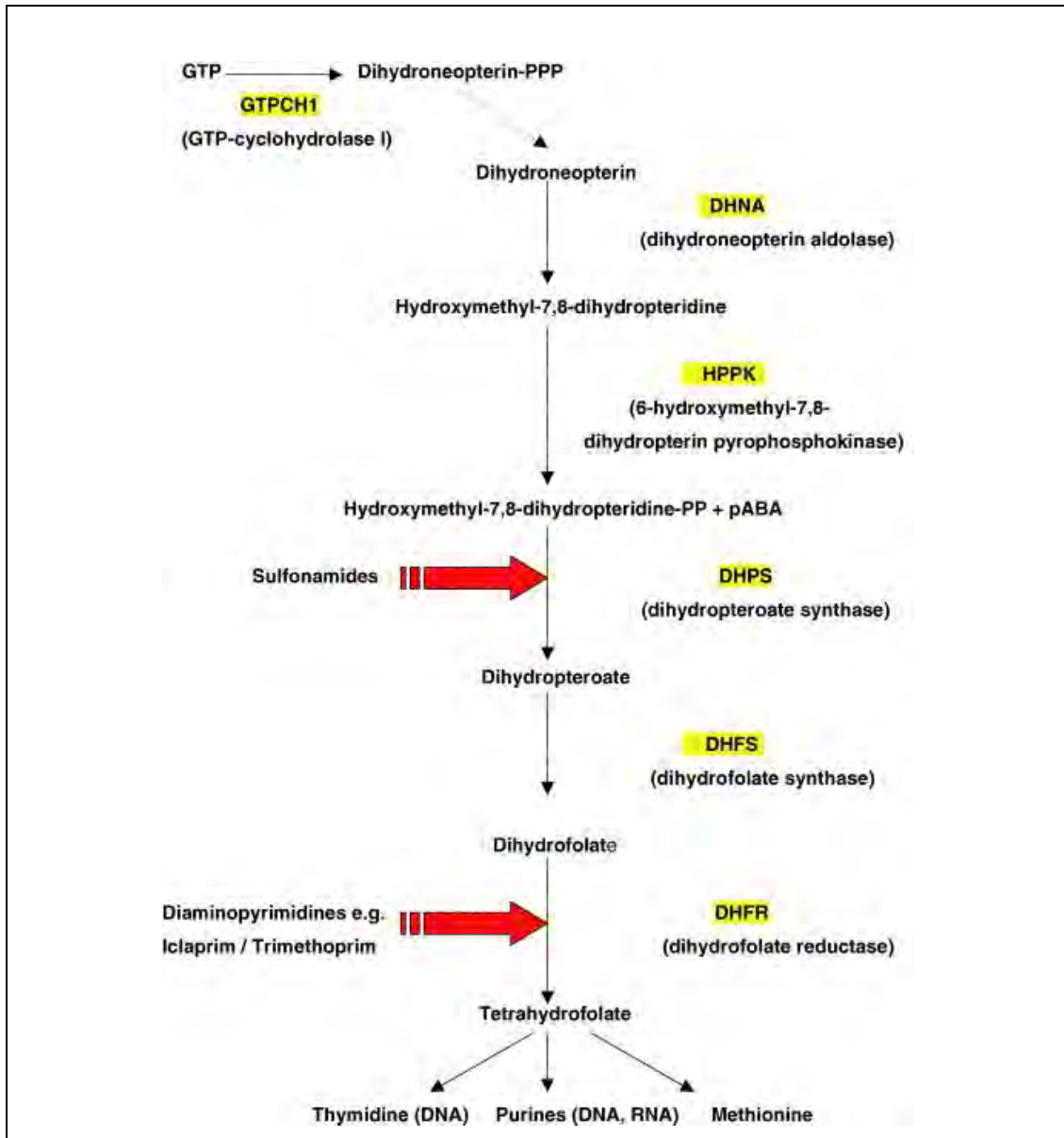
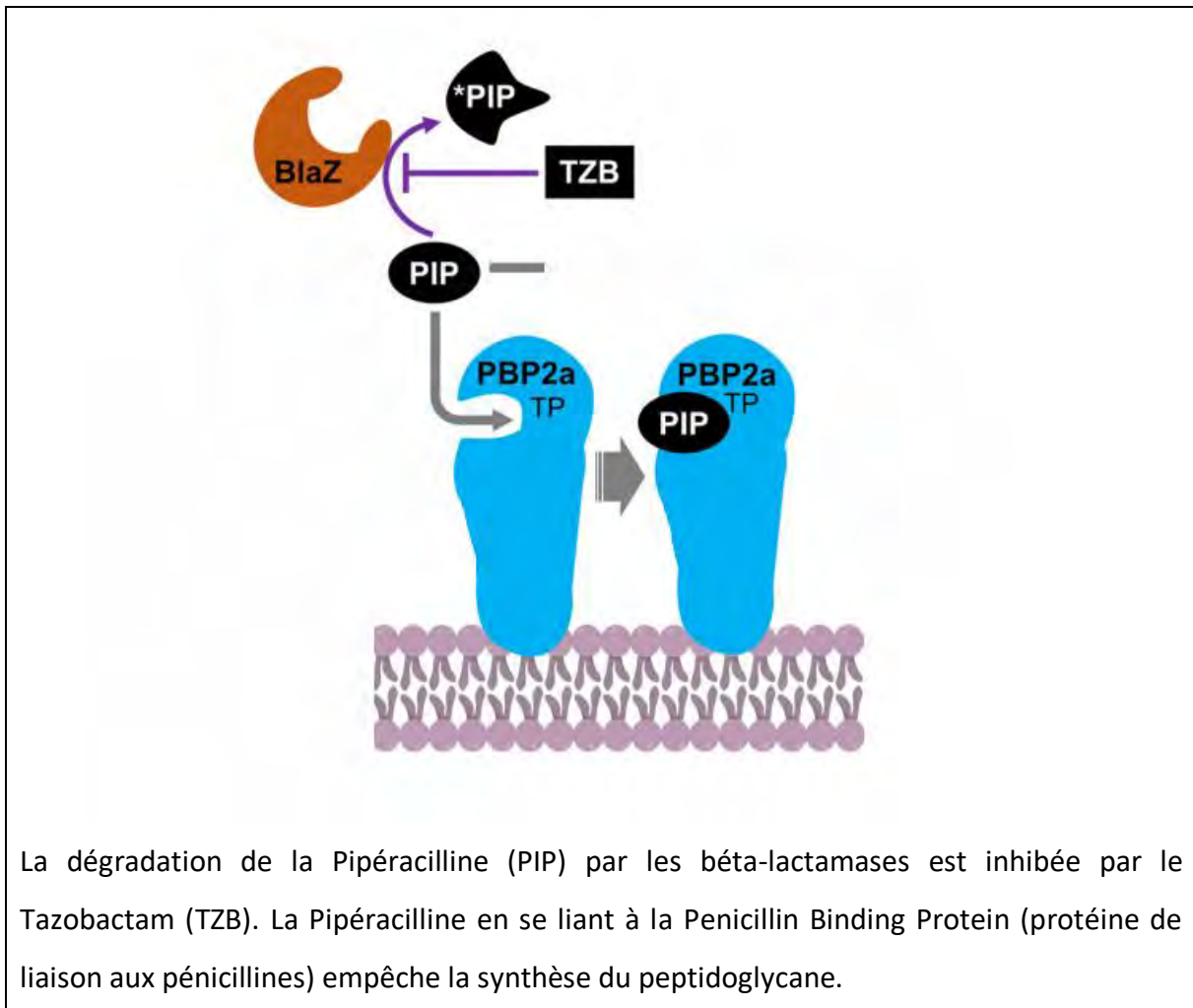


Figure 21 : Action du Sulfaméthoxazole et Triméthoprime dans la formation des bases de l'ADN (123)

1.5.1.1.5.3.5. Piperacilline/Tazobactam

La Pipéracilline est une pénicilline à large spectre qui exerce une activité bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Le Tazobactam est un inhibiteur des bêta-lactamases (Figure 22). L'association est indiquée dans les infections respiratoires basses. La

posologie est de 12 à 16 g en voie intra-veineuse en 3 fois. Les principaux effets indésirables sont des diarrhées et des atteintes cutanées qui peuvent être graves.



La dégradation de la Pipéracilline (PIP) par les bêta-lactamases est inhibée par le Tazobactam (TZB). La Pipéracilline en se liant à la Penicillin Binding Protein (protéine de liaison aux pénicillines) empêche la synthèse du peptidoglycane.

Figure 22 : Mécanisme d'action de l'association Pipéracilline /Tazobactam (124)

1.5.1.1.5.3.6 Aminosides

Les aminosides par voie IV sont prescrits à posologie élevée. Ces molécules nécessitent un suivi des concentrations sanguines afin de maîtriser l'ototoxicité. Ils sont prescrits en association aux bêtalactamines pour le *Pseudomonas aeruginosa* ou à visée anti *Staphylococcus*.

1.5.1.1.5.4. Antifongiques

Les azolés sont les plus utilisés des antifongiques. Ils agissent en inhibant la synthèse d'ergostérol de la membrane fongique. La prescription des azolés au cours de la mucoviscidose doit être rationalisée en mesurant bien le rapport bénéfice/risque. La

prescription précoce notamment en cas de colonisation chronique, entraîne une efficacité rapide à la fois sur les marqueurs cliniques et biologiques. Cette efficacité n'est toutefois pas pérenne et incite donc à privilégier des cures courtes pour éviter une iatrogénie et repris en cas de besoin (125).

L'Itraconazole et le Posaconazole doivent être pris avec repas riche en graisse et boisson acidifiante pour une meilleure absorption.

Les azolés sont de puissants inhibiteurs du cytochrome CYP3A4, ce qui provoque une modification de la pharmacocinétique de beaucoup de médicaments substrats du CYP3A4. Cette interaction est retrouvée notamment avec les corticoïdes inhalés, et a pour effets majeurs :

- Insuffisance surrénalienne (126)
- Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien (127)
- Retard de croissance (128)

La résistance aux azolés est de plus en plus fréquente. L'Amphotéricine B (modifie la perméabilité cellulaire) et les échinocandines (bloquent la synthèse de la paroi bactérienne) peuvent être envisagées pour la prise en charge de l'aspergillose. L'amphotéricine B présente des toxicités qui limite l'utilisation : néphrotoxicité, hépatotoxicité, hémato-toxicité. Cependant, l'amphotéricine B inhalée permet une administration ciblée directement dans les poumons, minimisant ainsi l'exposition systémique et la toxicité.

1.5.1.1.6. Présentation des dispositifs d'inhalations

Les principaux dispositifs permettant la prise des médicaments par voie inhalée sont les aérosols doseurs pressurisés, les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs (103).

1.5.1.1.6.1. Les nébuliseurs

Il existe 3 types de nébuliseurs : pneumatique, ultrasonique et à tamis vibrant. Le choix du nébuliseur s'effectue en fonction des médicaments avec lesquels ils sont utilisés mais aussi leur praticité.

Les nébuliseurs sont utilisés car beaucoup de médicaments n'existent que sous la forme liquide. Ce sont des appareils qui peuvent produire un nuage de fines gouttelettes en suspension dans l'air. La taille des gouttelettes produites joue un rôle très important car elle détermine jusqu'où le produit nébulisé peut aller dans l'arbre bronchique. Les défauts des

nébuliseurs sont la durée d'administration du médicament qui est assez longue, le temps conséquent passé à leur entretien et parfois leur difficulté d'utilisation.

Les systèmes de nébulisation sont principalement destinés à obtenir un dépôt broncho-pulmonaire, pour lequel le diamètre médian des particules doit être compris entre 2 et 5 μm . Pour atteindre les bronchioles et alvéoles, le diamètre des particules doit être compris entre 0.5 et 2 μm . Pour la grande majorité des médicaments administrés par aérosol, un dépôt broncho-pulmonaire est suffisant.

Les 3 principaux types de nébuliseurs sont :

- Les nébuliseurs pneumatiques

Les particules sont générées sous l'effet d'un gaz comprimé. L'air comprimé est injecté dans le nébuliseur, qui contient le médicament sous forme liquide. Lorsque l'air comprimé traverse le liquide, il arrive dans un gicleur, qui crée une dépression et qui provoque l'aspiration du liquide (effet Venturi). Le liquide est alors projeté contre un impacteur, et provoque la vaporisation du liquide en gouttelettes (Figure 23).

Plusieurs types de nébuliseurs pneumatiques existent : nébuliseurs à double Venturi (une ouverture supplémentaire pénétrant dans la cuve permet une aérosolisation plus efficace), nébuliseurs à valve (une valve s'ouvre à l'inspiration et se ferme à l'expiration, permettant une nébulisation seulement à l'inspiration et donc moins de perte).

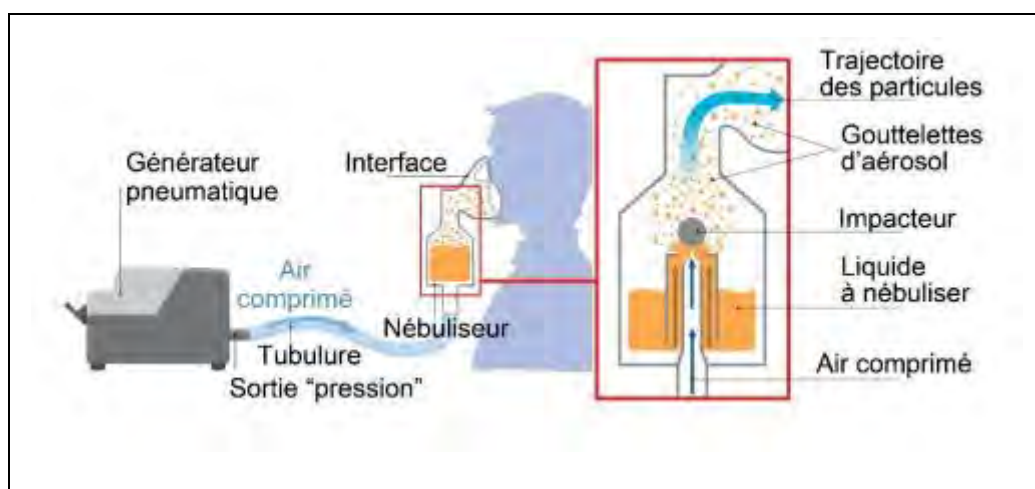


Figure 23 : Schéma du fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique (129)

- Les nébuliseurs ultrasoniques

Les particules sont générées par un quartz (Figure 24) qui, lorsqu'il se met à vibrer silencieusement à haute fréquence (1,2 à 2,4 MHz selon les marques) au contact du nébuliseur, induit la formation d'un brouillard.

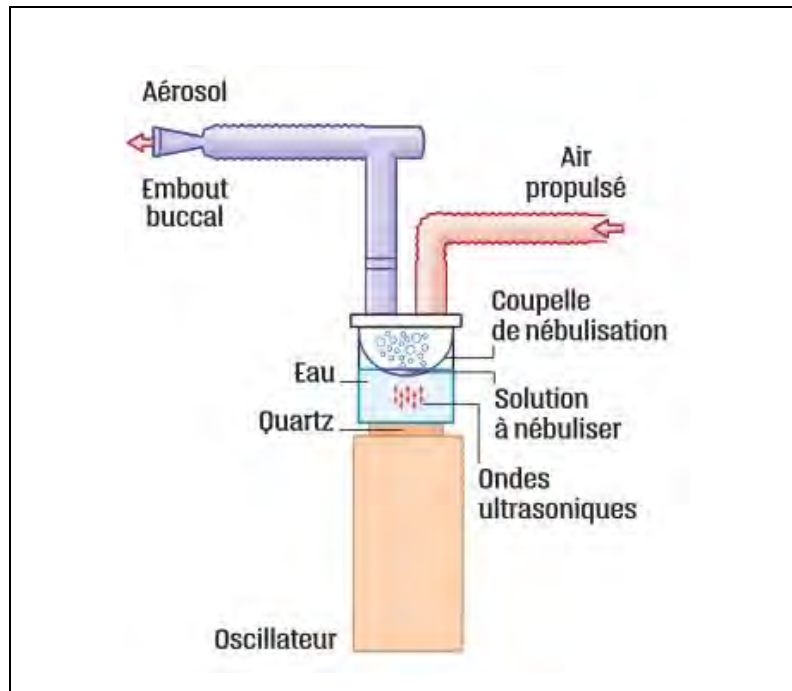


Figure 24 : Schéma du fonctionnement d'un nébuliseur à ultrasons (130)

- Les nébuliseurs à tamis

Dans ce système, les particules sont générées par le passage du liquide dans une membrane percée d'une grande quantité d'orifices de quelques millimètres de diamètre. Le passage du liquide par le tamis est généré sous l'effet de vibrations émises par le générateur. Ces vibrations peuvent être générées directement dans le liquide (tamis statique), ou au niveau du tamis lui-même (tamis vibrant) (Figure 25).

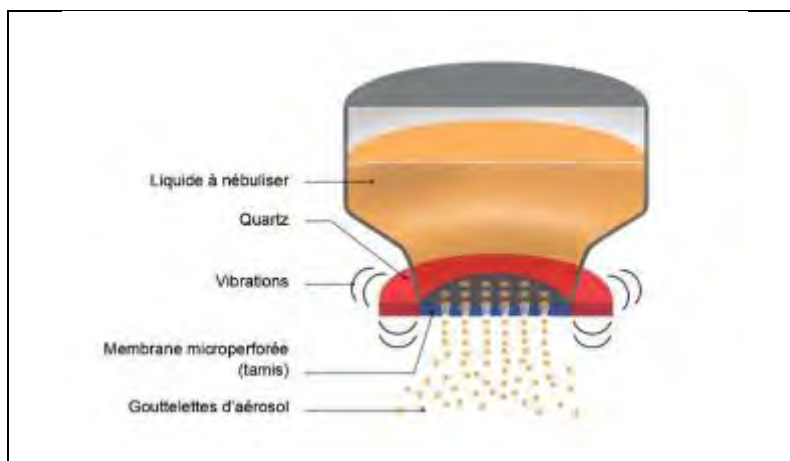


Figure 25 : Schéma du fonctionnement d'un nébuliseur à tamis vibrant (129)

Les deux types les plus utilisées sont les aérosols pneumatiques essentiellement et l'ultrasonique. Chacun possède des propriétés différentes qui peuvent mener à choisir l'un ou l'autre des dispositifs (Tableau 7).

AEROSOL	PNEUMATIQUE	ULTRASONIQUE
DEBIT D'AEROSOL	< 1 mL/min	Jusqu'à 5 ml/min
DUREE DE LA SEANCE	Plus longue	Courte
VOLUME RESIDUEL	< 0,5 ml	Plus important
INCOMPATIBILITE MEDICAMENTEUSE	Aucune	Suspensions Produits huileux Molécules thermosensibles
BRUIT	++	0
ROBUSTESSE	++	+/-
NETTOYAGE DESINFECTION	Simple	Délicat

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des aérosols pneumatiques et ultrasoniques (131)

Les deux principaux aérosols retrouvés prescrits et les plus couramment retrouvés en pharmacie d'officine sont tous les deux des aérosols pneumatiques. Les caractéristiques annoncées par les fabricant sont assez proches (Tableau 8) et confirmées lors d'études sur les molécules notamment avec le Tadim®(132).

AEROSOLS	
Respironics INNOSPIRE ELEGANCE	PARI LC SPRINT avec compresseur Pari Boy
	
Durée de vie du consommable	
30 jours	6 semaines
Taille médiane des particules (MMAD)	
2.9 μm	3.8 μm
Fraction de particules inférieures à 5μm	
59.6%	62 %
Débit d'aérosol produit	
310 ml/min	160 ml/min

Tableau 8 : Comparatif entre les deux aérosols majoritairement retrouvés en pharmacie (133,134)

Attention à ne jamais associer certains médicaments dans les aérosols :

- Pentamidine et Dornase alpha s'utilisent toujours seuls, avec comme unique adjuvant leur solvant propre. La Pentamidine précipite en présence de sérum physiologique.
- Corticoïdes et antibiotiques (risque de précipité).
- Acétylcystéine et antibiotiques ou corticoïdes.

1.5.1.1.6.2. Les aérosols-doseurs

Les aérosols-doseurs (spray ou flacon pressurisé) sont le système d'inhalation le plus ancien et le moins cher. Après avoir agité le flacon, il faut tout d'abord que le patient vide ses poumons puis place l'embout dans la bouche. Il lui faut ensuite presser sur l'aérosol tout en aspirant profondément par la bouche (Figure 26).

Dans les aérosols pressurisés auto-déclenchés (système Autohaler), c'est l'inspiration qui déclenche la libération du produit.



Figure 26 : Exemple de dispositifs aérosol doseur (135)

Certaines personnes ne parviennent pas à bien utiliser les aérosols-doseurs, le médicament ne pénètre pas bien dans les bronches. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser une chambre d'inhalation (Figure 27).

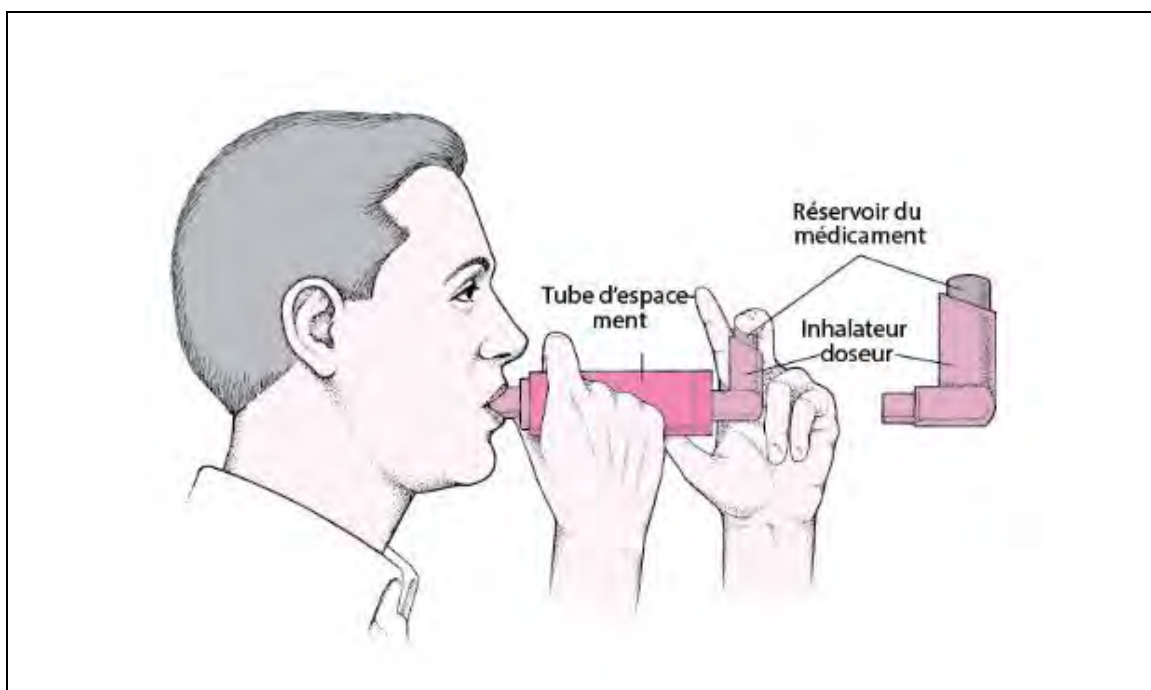


Figure 27 : Schéma de l'utilisation d'un aérosol pressurisé avec chambre d'inhalation (136)

1.5.1.1.6.3. Les inhalateurs de poudre sèche

Dans les inhalateurs de poudre sèche, le produit actif se présente sous forme de poudre extrêmement fine. C'est l'inspiration qui permet l'inhalation du produit par la bouche. Plusieurs systèmes existent sur le marché et nécessitent un apprentissage des patients afin de bien utiliser le dispositifs (Figure 28).



Figure 28 : Exemples de dispositifs inhalateurs de poudre sèche (135)

1.5.1.2. Traitements gastro-intestinaux

1.5.1.2.1. Anti acide gastrique

1.5.1.2.1.1. Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe (IPP) à proton sont utilisés dans le traitement de l'ulcère duodéal et les reflux gastro-œsophagiens. La prise en charge est associée à des conseils hygiéno-diététiques. Les spécialités comportent une des molécules suivantes : Lansoprazole, Oméprazole, Esoméprazole, Pantoprazole et Rabéprazole.

Les IPP augmentent de 40% l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) du Voriconazole et diminuent l'ASC du Posaconazole de 32 %. Dans le cas d'une co-administration, il n'y a pas nécessité à ce jour de modifier le schéma posologique de façon systématique mais un dosage sanguin (suivi thérapeutique pharmacologique) des antifongiques est recommandé au bout de huit jours. Les IPP augmentent également l'ASC des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS) comme le Citalopram et l'Escitalopram. La recommandation actuelle est de ne pas dépasser 20 mg/j d'escitalopram et de faire un dosage sanguin des IRS si besoin.

1.5.1.2.1.2. Antihistaminiques de classe 2

Les antihistaminiques H2 sont des antisécrétoires gastriques utilisés dans le traitement de l'ulcère duodéal ou gastrique (en prévention des récives), du reflux gastro-œsophagien ou d'une infection à *Helicobacter pylori* (Figure 29). Les spécialités comprennent la Ranitidine, Famotidine, Nizatidine ou Cimétidine.

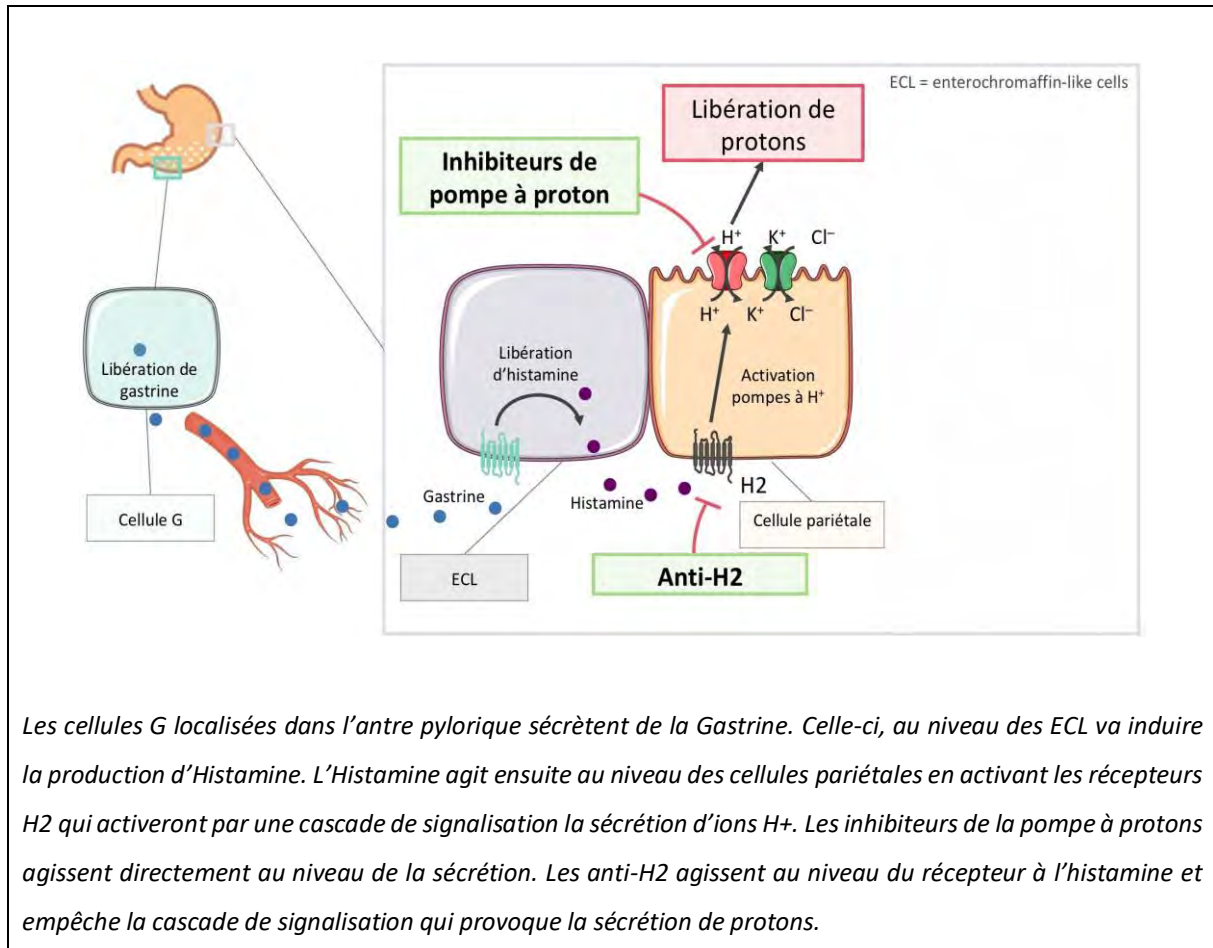


Figure 29 : Mécanisme d'action des Anti-H2 et Inhibiteurs de la Pompe à Protons (137)

1.5.1.2.2. Extraits pancréatiques

Les extraits pancréatiques apportent des enzymes pancréatiques d'origine porcine nécessaires à la digestion tel que les lipases, protéases et amylases. Ces médicaments permettent d'améliorer l'absorption digestive des nutriments et donc de diminuer les fractions non absorbées responsable de la stéatorrhée.

Les spécialités commercialisées en France sont Créon[®], Enzepe[®] et Eurobiol[®]. Ce sont des gélules composées de micro-granules ou micro-comprimés avec un enrobage gastro-résistants. La plupart des enfants ne peuvent pas avaler les gélules d'extrait pancréatique car

leur diamètre est trop important. Pour les jeunes enfants et les nourrissons, il faut ouvrir les gélules et leur donner le contenu à la cuillère au cours du repas, sans écraser les micro-granules, ni les croquer puisqu'il existe un risque de survenue d'ulcération buccale. Il est recommandé que l'enfant prenne les enzymes au début du repas. La quantité d'enzymes nécessaire est prescrite par le médecin ou le diététicien du CRCM et varie selon l'âge, le poids ainsi que la quantité de graisses dans les aliments consommés. Le dosage est adapté par le médecin en ne dépassant pas les 2500 U/kg (unité de lipase) et par repas pour éviter la survenue de constipation sévère. On retrouve parfois des posologies hors AMM.

Les doses maximales recommandées en unité sont :

- Chez le jeune enfant (jusqu'à 4 ans) : 500 U/kg/repas
- Chez l'enfant : 1000 U/kg/repas
- Chez les adolescents et les adultes : 500 U/kg/repas

1.5.1.2.3. Antilithiasiques biliaires

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire utilisé pour rétablir les proportions des constituants de la bile présents chez les patients (Figure 30). Cela permet de dissoudre les calculs biliaires en augmentant le rapport acides (biliaires + lécithines)/cholestérol. Ce médicament diminue la sécrétion de cholestérol dans la bile, et en diminue l'absorption par les intestins et sa synthèse hépatique. Il augmente la quantité totale d'acides biliaires qui solubilisent les micelles de cholestérol. Les médicaments à base d'Acide Ursodésoxycholique sont indiqués dans les lithiases biliaires et les hépatopathies cholestatiques chroniques (cirrhose biliaire primitive et atteinte hépatique), pathologies rencontrées dans la mucoviscidose. Les spécialités disponibles sont Delursan[®], Cholurso[®] et Urosolvan[®], sous forme de comprimés ou de gélules.

La posologie recommandée dépend de l'indication :

- En cas de lithiase : 5 à 10 mg/kg/j en deux prises
- En cas d'hépatopathie : 13 à 20 mg/kg/jour en 2 prises pendant un repas.

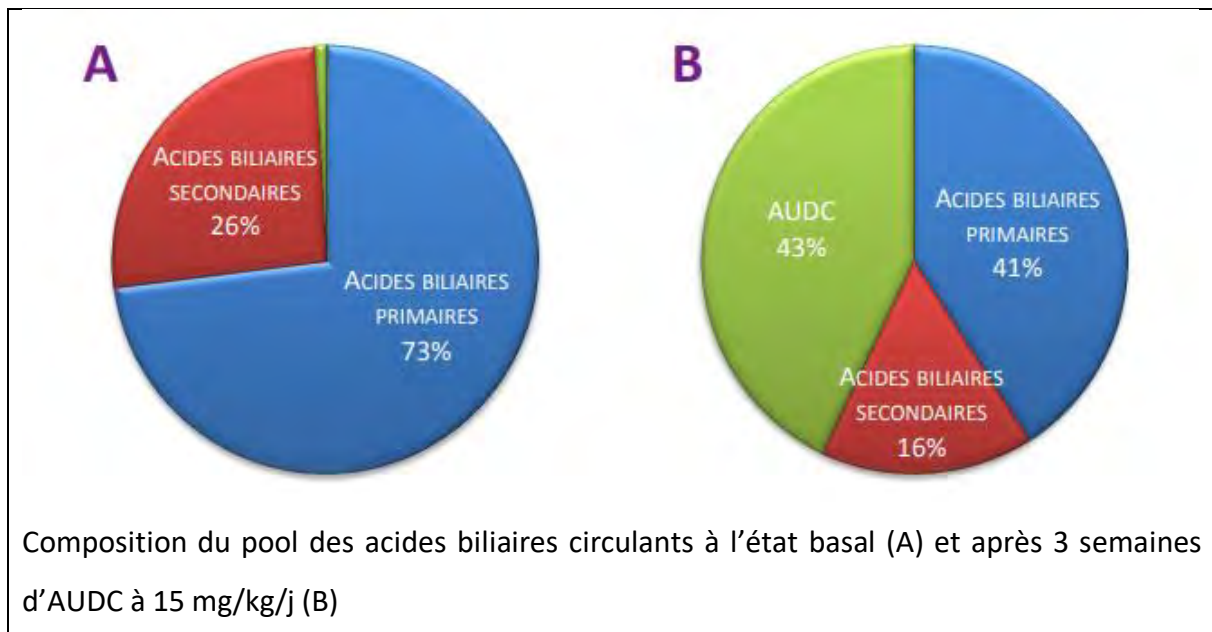


Figure 30 : Composition des acides biliaires chez l'homme sans et avec traitement par Acide Ursodesoxycholique (138)

1.5.1.2.4. Antidiabétiques

Le diabète de la mucoviscidose est caractérisé par une insulinopénie. Le traitement par l'insuline est donc le traitement de référence.

La prise en charge diététique sera adaptée sans restriction calorique et en privilégiant les aliments à index glycémique faible. Il n'y a pas d'indication de traitement médicamenteux au stade d'intolérance glucidique. En cas de diabète, le traitement repose sur l'insulinothérapie avec des schémas de type bolus, basal-bolus ou pompe portable à insuline selon les glycémies à jeun. La mesure continue du glucose peut être une aide à l'instauration de l'insulinothérapie. Le schéma peut être amené à évoluer pour prendre en compte une insulino-résistance ou une corticothérapie par exemple.

1.5.1.3. Les suppléments alimentaires

1.5.1.3.1. Supplémentation en Vitamines

La malabsorption au niveau du système digestif entraîne de nombreuses carences en nutriments. Les apports en graisses, protéines, vitamines et minéraux sont à évaluer par les médecins et diététiciens qui par un calcul des ingesta évaluent les apports nécessaires.

- La vitamine A joue un rôle central dans de la vision et la croissance cellulaire. Les spécialités médicaments prescrites sont A313, une capsule à 50000UI tous les 10 à 15 jours pour les adultes et enfants de plus de 8 ans. La vitamine A 100000 UI injectable est administrée en intra-musculaire une fois par mois chez les adultes et 50000 UI par

mois. La supplémentation est contre indiquée en association avec les cyclines et les rétinoïdes à cause du risque d'hypertension intracrânienne.

- La vitamine D joue un rôle important dans l'organisme. Elle favorise l'augmentation de la concentration en calcium et phosphore dans le sang, ce qui induit une optimisation de la minéralisation des tissus, notamment les os, cartilage et dents. Elle permet d'obtenir une contraction musculaire efficace, une bonne transmission nerveuse, et une coagulation adéquate. Cette dernière est également impliquée dans la régulation hormonale, la différenciation et l'activité des cellules du système immunitaire, ainsi que la différenciation de certaines cellules cutanées.

Les spécialités retrouvées sur le marché sont ZymaD[®], Uvedose[®] et Adrigyl[®]. Il faut choisir la molécule prescrite en fonction des différentes défaillances d'organes possibles.

- La vitamine E est liposoluble et agit comme anti-oxydant en piégeant les radicaux libres et inhibe la peroxydation des acides gras et agit également au niveau de la synthèse de l'hème. Du fait de son action antioxydante, la vitamine E a un rôle préventif des maladies cardiovasculaires, des cancers et des maladies liées à l'âge, telles que l'arthrose, la cataracte, la dégénérescence de la rétine liée à l'âge (DMLA) ou la maladie d'Alzheimer.

Les spécialités sont Dermorelle[®], Toco 500[®], Tocolion[®], Tocophérol[®], Vitamine E[®], Verodrop[®].

- La vitamine K joue un rôle primordial dans la coagulation sanguine en intervenant comme co-enzyme dans l'activation hépatique des facteurs de coagulation. Elle joue également le rôle de cofacteur nécessaire dans l'activation par carboxylation de l'ostéocalcine. Un déficit en vitamine K entraîne un déficit en ostéocalcine carboxylée et entraîne une diminution de la formation osseuse et entraîne une déminéralisation osseuse. L'insuffisance d'apport en vitamine K se traduit par des ecchymoses, des saignements de nez, des selles noir foncé, des règles abondantes et une ostéoporose. La vitamine K1 roche se présente sous forme d'ampoule buvable et injectable. La posologie chez l'enfant est de 1 à 10 mg en une prise orale et 1 à 20 mg chez l'adulte.

1.5.1.3.2. Supplémentation en chlorure de sodium (NaCl)

La supplémentation en chlorure de sodium est nécessaire pour compenser les pertes par sudation des patients. Les pertes en sels peuvent entraîner une déshydratation chez les patients atteints de mucoviscidose. Les prescriptions sont souvent de 2 g/j chez les patients.

1.5.1.3.3. Supplémentation en oligo-éléments

La supplémentation en oligo-éléments comme le zinc, magnésium, fer ou sélénium est prescrite uniquement en cas de carence avérée. Pour y pallier, des solutions d'oligoéléments sont le plus souvent prescrites avec une alimentation artificielle.

Il existe plusieurs spécialités disponibles en ville Nutryelt®, Tracutil® et Suppliven®. Ce sont toutes des solutions à diluer pour perfusion intraveineuse. Ces trois spécialités contiennent différents oligo-éléments comme le fer, chrome, molybdène, zinc, cuivre, manganèse, fluor, iode et sélénium. La posologie est adaptée en fonction des carences du patient.

1.5.1.3.4. Supplémentation en compléments nutritionnels oraux

Les CNO sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales utilisés sur prescription médicale, présents sous différentes formes, qui permettent de compléter l'apport en calories et nutriments dans un volume raisonnable. Ils peuvent être pris en fin de repas ou en collation. Les compléments nutritionnels oraux sont indiqués chez les personnes n'ayant pas un apport suffisant en nutriments après évaluation par un médecin ou un diététicien qui calcule les ingesta. Une carence surtout chez les enfants entraîne un retard de croissance staturo-pondéral. Du fait des difficultés d'absorption des nutriments dues à la maladie, les patients doivent ingérer une plus grande quantité d'aliments et avoir une alimentation plus riche.

Une très large gamme de CNO est présente sur le marché avec des textures (crèmes, produits lactés liquides, jus de fruit, soupes, biscuits...), des parfums et des compositions (hypercaloriques, hyperprotidiques, enrichis en oméga 3...) variés. Cette large gamme permet de varier les goûts et formes d'apport et ainsi de faciliter l'observance. Généralement le patient se voit prescrit du 1 à 3 compléments par jour en complément de son alimentation habituelle.

1.5.2. Nouvelles thérapeutiques ciblées de la mucoviscidose

De nouveaux traitements pharmacologiques visant la protéine CFTR, ont récemment été mis sur le marché. Jusqu'à présent les traitements étaient uniquement symptomatiques, ils représentent de nouvelles perspectives de traitement (139).

L'Ivacaftor est un potentialisateur de l'ouverture du canal CFTR. Elexacaftor, Lumacaftor et Tézacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR.

Ces traitements ne sont pas destinés à tous les patients atteints de mucoviscidose, mais seulement aux patients qui possèdent les mutations de CFTR que ces molécules peuvent corriger. Quatre spécialités ont une AMM en France :

- Ivacaftor (Kalydeco®)
- Ivacaftor / Lumacaftor (Orkambi®)
- Ivacaftor /Tézacaftor (Symkevi®)
- Ivacaftor /Tézacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Les paramètres pharmacocinétiques de ces spécialités ne sont pas similaires :

1. **Absorption** : la biodisponibilité des modulateurs de CFTR est améliorée par l'absorption concomitante de lipides. Les médicaments doivent donc être pris au cours d'un repas riche en graisses.
2. **Distribution** : les modulateurs de CFTR sont liés aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'albumine, l'Ivacaftor se lie également à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Les volumes de distribution sont compris entre \approx 54-95 L (Elexacaftor, Lumacaftor) et \approx 200-300 L (Tézacaftor, Ivacaftor).
3. **Métabolisme** : Les -caftor ont un fort métabolisme hépatique, principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. Seul le Lumacaftor a un faible métabolisme hépatique, par oxydation et glucuroconjugaison. Lumacaftor est également un inducteur puissant du CYP3A et 2B6. L'Ivacaftor inhibe le 2C9 et faiblement le 3A4.
4. **Élimination** : sous forme métabolisée dans les fèces pour Ivacaftor et Elexacaftor et non métabolisée pour Lumacaftor et Tézacaftor, l'excrétion urinaire sous forme inchangée étant négligeable. Demi-vie terminale de 13,1h (Ivacaftor), \approx 24h (Lumacaftor et Elexacaftor) et 60,3h (Tézacaftor).

Ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de celui-ci et Lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A4. Les interactions notamment dues aux propriétés des modulateurs de CFTR ou bien des autres traitements des patients peuvent entraîner des modifications des concentrations des caftors et des contre-indications (Tableau 9).

Médicaments Modulateur de CFTR	Ivacaftor	Lumacaftor	Association Ivacaftor/Tezacaftor	Association Tezacaftor/Elxacaftor/Ivacaftor
	Antifongiques azolés	Orange	Rouge	Rouge
Clarithromycine	Orange	Rouge	Rouge	Rouge
Immuno-suppresseurs	Blanc	Orange	Blanc	Blanc
Benzodiazépine	Blanc	Rouge	Blanc	Blanc
Rifampicine-Rifabutine	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge
Inhibiteurs de la recapture de sérotonine	Blanc	Orange	Blanc	Blanc
Corticoïdes	Blanc	Orange	Blanc	Blanc
Carbamazépine, Phénoïne, Phénobarbital	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge
Contraception hormonale	Blanc	Rouge	Blanc	Blanc

Tableau 9 : Principales interactions retrouvées avec les modulateurs de CFTR (Rouge : contre-indiqué ; Orange : surveillance des concentrations nécessaire ; Vert : adaptation des doses possibles ; Blanc : pas de données) (140–143)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les modulateurs de CFTR sont (142,144):

- Céphalées, vertiges
- Douleurs ORL, congestion nasale
- Infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites
- Douleurs abdominales, diarrhées
- Rash cutanés (parfois graves)
- Augmentation des transaminases

Le Lumacaftor engendre plus d'effets indésirables notamment respiratoires, et plus d'interactions médicamenteuses que les autres modulateurs de CFTR, cela est dû à ses propriétés pharmacocinétiques.

Au niveau oculaire, une surveillance ophtalmologique avant et pendant le traitement est recommandée chez les enfants et adolescents. Des cas de cataracte ont été rapportés sous Ivacaftor et Lumacaftor/Ivacaftor, et l'imputabilité de ces médicaments n'a pu être exclue.

En cas d'oubli ou d'incapacité pour le patient atteint de mucoviscidose de prendre son traitement, il existe des recommandations en fonction des différentes spécialité (Tableau 10).

Spécialité	S'il s'est écoulé 6 heures ou moins	Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé
Ivacaftor (Kalydeco®)		Le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle
Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi®)		
Ivacaftor/Tézacaftor (Symkevi®)		
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor (Kaftrio®)		<p>Le patient doit prendre la dose le plus tôt possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel</p> <p>Si la dose du matin est oubliée, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible et ne doit pas prendre la dose du soir. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle</p> <p>Si l'heure de prise de la dose du soir est oubliée, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle.</p>

Tableau 10 : Conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise d'un des traitements visant à corriger CFTR (140–143)

Chez les personnes homozygotes pour la mutation F508del, les améliorations sont évaluées en fonction de la concentration sudorale en ions chlorure, l'amélioration du VEMS et L'IMC (Tableau 11).

Médicament Paramètres	Ivacaftor	Lumacaftor /Ivacaftor	Tezacaftor/Ivacaftor	Association Ivacaftor + Elexacaftor /Tezacaftor /Ivacaftor
Concentration sudorale en ion chlorure	-10 mmol/L	-11 mmol/L	-12,3mmol/L	-41.8mmol/L
VEMS	+1,5%	+ 7,7%	+4%	+14.3%
IMC	>1 kg/m ²	<1 kg/m ²	<1 kg/m ²	>1 kg/m ²

Tableau 11 : Variation chez les personnes homozygotes F508del (140–143)

1.5.2.1. Potentialisateur de CFTR

L'Ivacaftor est un potentialisateur de CFTR. Il augmente la probabilité d'ouverture du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire pour améliorer le transport des ions chlorures chez les patients porteur de mutations du canal par rapport au canal CFTR normal.

Le mécanisme exact par lequel l'Ivacaftor potentialise l'activité de régulation du canal CFTR n'est pas totalement élucidé. Pour que l'Ivacaftor agisse, la protéine CFTR doit être présente à la surface cellulaire.

Les études sur la molécule ont montré une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution des exacerbations et une prise de poids. L'Ivacaftor apporte également une amélioration du VEMS et IMC, de la qualité de vie et diminution de la concentration en chlorure dans la sueur (145,146). La fréquence des exacerbations respiratoires est quant à elle diminuée (147).

L'Ivacaftor (Kalydeco®) est le premier modulateur de CFTR commercialisé en 2012 pour les adultes. En 2015, il obtient une extension d'AMM pour les enfants (141).

Le Kalydeco® est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus, atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation

(classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

- En association avec Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®), dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.
- En association avec Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) comprimés dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Les doses du matin et du soir doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle avec un repas riche en graisses.

L'Ivacaftor est un substrat du CYP3A4, mais c'est aussi un inhibiteur du 2C9 et modéré du CYP3A4. Il est donc soumis à des variations de concentration quand il est associé à des inhibiteurs ou inducteurs de ce cytochrome (Tableau 12).

Molécules	Mécanisme de l'interaction avec l'Ivacaftor	Conséquence	Proposition
Antigongiques azolés Clarithromycine	Inhibiteur du CYP3A4	↗ Exposition à l'Ivacaftor	Ivacaftor : 2 fois/semaine
Rifampicine, Rifabutine Carbamazepine, Phénitoïne	Inducteurs du CYP3A4	↘ Exposition à l'Ivacaftor	Association contrindiquée

Tableau 12 : Interactions des inducteurs et inhibiteurs des cytochromes (118,148)

1.5.2.2. Correcteur de CFTR

Lumacaftor et Tezacaftor sont considérés comme des correcteurs de type 1. Ils se lient sur le domaine transmembranaire 1 (149)(Figure 31).

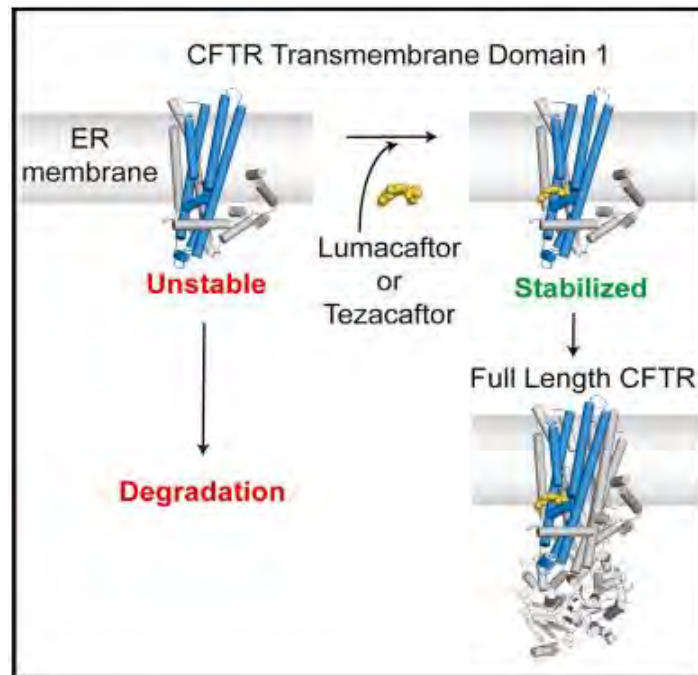


Figure 31 : Mode d'action des correcteurs de CFTR de type 1 (132)

L'Elexacaftor est un correcteur de type 2. C'est un potentialisateur du canal CFTR. Il est associé aux correcteurs de type 1 pour une synergie d'action (150).

1.5.2.2.1. Lumacaftor

Le Lumacaftor est un correcteur de CFTR qui agit directement sur la protéine F508del-CFTR pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaire, et ainsi augmenter la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire (Figure 32).

L'effet combiné du Lumacaftor et de l'Ivacaftor est une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines F508del-CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures. Les mécanismes exacts par lesquels le Lumacaftor améliore la maturation et le transport intracellulaire de la protéine F508del-CFTR n'est pas connus.

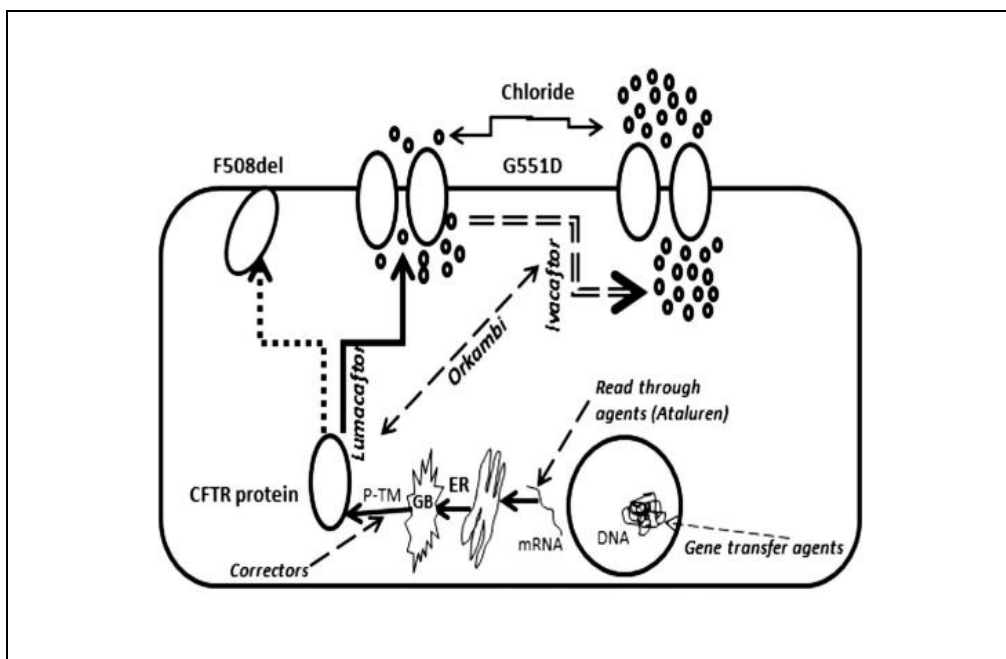


Figure 32 : Lieu d'action du Orkambi (8)

Orkambi® est une association de Ivacaftor et Lumacaftor, et est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Cette spécialité a obtenu l'AMM en novembre 2015 (142). Ce médicament doit être pris avec des aliments contenant des graisses, à raison de deux gélules par prise.

En cas d'instauration du traitement chez des patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie doit être réduite (100 mg de Lumacaftor/125 mg d'Ivacaftor chez les patients âgés de 6 à 11 ans et 200 mg de Lumacaftor/125 mg d'Ivacaftor chez les patients âgés de 12 ans et plus) pendant la première semaine de traitement afin que le Lumacaftor atteigne son état d'équilibre. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée.

Si le traitement est interrompu pendant plus d'une semaine puis repris pendant un traitement en cours par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose doit être à nouveau réduite à un comprimé par jour (100 mg de Lumacaftor/125 mg d'Ivacaftor chez les patients âgés de 6 à 11 ans et 200 mg de Lumacaftor/125 mg d'Ivacaftor chez les patients âgés de 12 ans et plus) pendant la première semaine suivant la reprise du traitement. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée.

Les études TRAFFIC et TRANSPORT ont démontré une amélioration significative des paramètres dont le VEMS (4.8%), une réduction des exacerbations respiratoires (39%), une diminution des hospitalisations, et une augmentation de l'IMC. Le nombre d'exacerbation nécessitant une antibiothérapie IV à diminuée de 56%. Les études ont montré une réduction de 35% des exacerbations pulmonaires (142,151–155).

Le Lumacaftor est aussi un substrat du CYP3A4 comme l'Ivacaftor. Il est aussi un inducteur puissant de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2B6. Les interactions les plus documentées sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 13).

Molécule	Effet du Lumacaftor	Conséquence	Proposition
Antifongiques azolés	Inducteur du CYP3A4	↘ Concentration des azolés	Impossibilité d'utiliser les 2 ensembles
Benzodiazépine	Inducteur CYP3A4	↘ Concentration des BZD	Utiliser autres agents
Immunosuppresseurs	Inducteur CYP3A4	↘ Concentration des IS	Dosage des IS
Corticoïdes	Inducteur CYP3A4	↘ Concentration des stéroïdes	Dosage de stéroïdes
Rifampicine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne	Inducteur CYP3A4	↘ Concentration de l'Ivacaftor	Contraindiqué
Contraception hormonale	Inducteur CYP 3A4	↘ Efficacité	Méthodes mécaniques
Clarithromycine		Concentration Lumacaftor inchangée ↗ Concentration Ivacaftor et ↘ Concentration Clarithromycine	Contraindiqué
Inhibiteur de la recapture de Sérotonine	Inducteur CYP2C9	↘ Concentration des IRS	Dosage des IRS

Tableau 13 : Interactions retrouvées avec le Lumacaftor (118)(155)

1.5.2.2.2. Tezacaftor

Le Tezacaftor est un correcteur sélectif de la protéine CFTR qui se lie au premier domaine transmembranaire MSD-1 (*Membrane Spanning Domain*) 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, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures.

Symkevi® est une association de Tezacaftor et Ivacaftor. Cette spécialité est indiquée en association avec l'Ivacaftor (Kalydeco®) dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849 + 10kbC→T*. L'AMM a été obtenu en mai 2020 (143).

L'association de Tezacaftor et d'Ivacaftor cible la protéine CFTR anormale en augmentant la quantité de protéines CFTR et leur fonctionnement à la surface cellulaire. La fréquence des battements ciliaires est augmentée *in vitro* grâce à l'action de ces molécules dans des cellules d'épithélium bronchique humain 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 *F508del*-CFTR et l'Ivacaftor potentialise son activité ne sont pas connus.

La posologie de Symkevi® et de l'Ivacaftor doit être adaptée en cas d'administration concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple : Kétoconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole, Télithromycine et Clarithromycine). La posologie doit être réduite (156–159)(Tableau 14).

Molécule	Mécanisme de la molécule sur Tezacaftor et Ivacaftor	Conséquence	Proposition
Rifampicine, Rifabutine, Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne et Millepertuis	Inducteur CYP3A4	↘ Concentration de Tezacaftor/Ivacaftor	Associations non recommandées
Antifongiques azolés, Télithromycine et Clarithromycine	Inhibiteurs du CYP3A	↗ Concentration de Tezacaftor/Ivacaftor	Dose de T/I doit être adaptée

Tableau 14 : Interactions retrouvées avec l'association Tezacaftor et Ivacaftor (118)

1.5.2.2.3. Elexacaftor

Il a été démontré que l'action stabilisatrice de Elexacaftor se produit par son interaction avec le domaine de liaison aux nucléotides 1 (NBD1) de CFTR. Il joue un rôle au niveau de la phosphorylation de CFTR mais son mécanisme n'est pas élucidé (160). Il n'agit pas sur une partie défectueuse qu'il corrige. Il agit en synergie avec Ivacaftor.

Par ailleurs, la synergie de co-potentialisation par VX-445 et VX-770 semble être beaucoup plus importante pour G551D-CFTR que R117H-CFTR, indiquant que les propriétés structurales spécifiques du mutant CFTR peuvent avoir un impact sur la réactivité à cette combinaison co-potentialisatrice des modulateurs CFTR.

L'Elexacaftor et le Tezacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lient à des sites différents sur la protéine CFTR. Ils ont un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine F508del-CFTR afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire (Figure 33).

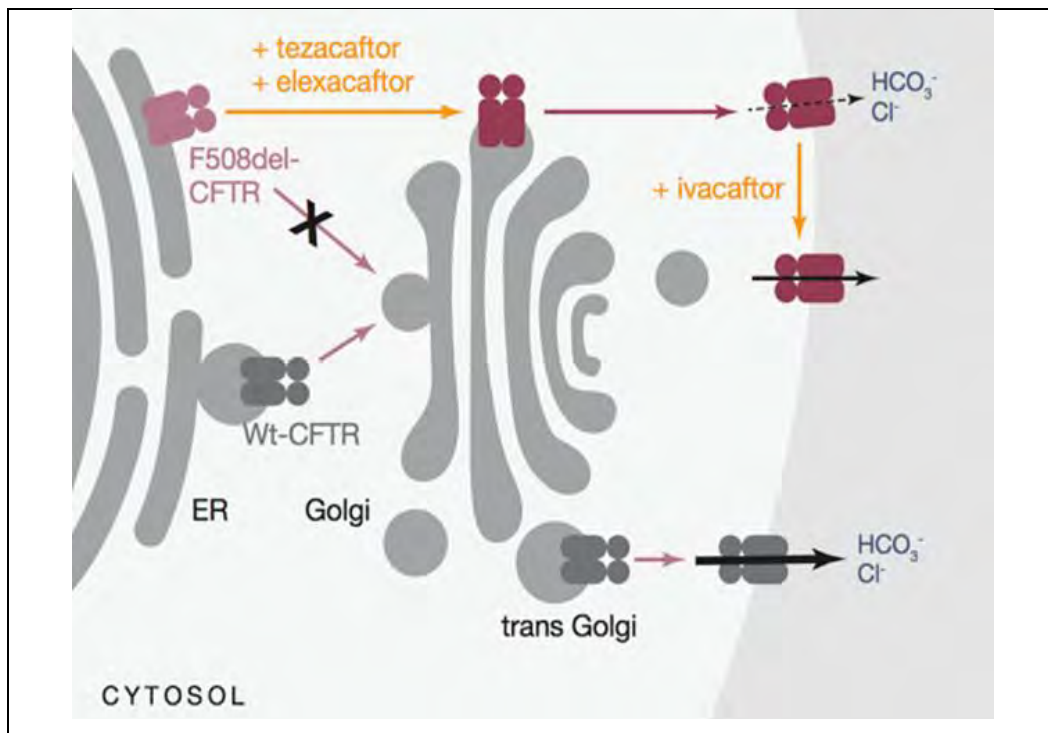


Figure 33 : Action de Tezacaftor/Elexacaftor/Ivacaftor dans une cellule d'un patient atteint de mucoviscidose (161)

L'effet combiné de l'Elexacaftor, du Tezacaftor et de l'Ivacaftor entraîne une augmentation de la quantité de protéines F508del-CFTR et de leur fonction à la surface cellulaire, entraînant une augmentation de l'activité du canal CFTR.

Kaftrio® est une association Tezacaftor/Elexacaftor/Ivacaftor et a obtenu son AMM en juillet 2021. Cette spécialité est indiquée en association avec l'Ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (140).

Kaftrio® permet une augmentation de 11 % du VEMS (162–164). Il améliore significativement le confort de vie non seulement des patients porteurs d'une ou deux copies de la mutation *F508del*, mais également des patients hétérozygotes composites porteurs d'un allèle *F508del* et d'une autre mutation, et dont la protéine CFTR a conservé une activité résiduelle. Il serait ainsi possible de pouvoir traiter 90 % des patients atteints de mucoviscidose (165).

Après 4 mois de traitement par Kaftrio®, les patients rapportent une amélioration des symptômes respiratoires, de la qualité du sommeil, du bien-être général et de l'estime de soi physique, ainsi qu'une réduction des traitements. Le projet de greffe est souvent suspendu

pour les patients les plus atteints. Le nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire a fortement diminué passant de 86 en 2019 à 17 en 2021 en France. La prescription de cures d'antibiotiques par intraveineuse a aussi diminué : 19% des patients en 2021 contre 29% en 2019.

La majorité des patients sont passés d'un état psychologique dépressif et anxieux dû à la charge des traitements, de la sévérité des symptômes, et un avenir flou marqué par la mort ou la transplantation avant Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor, à une force physique retrouvée, conduisant à une plus grande confiance en soi, autonomie et planification à long terme, après mise en route du traitement (166,167).

Les doses du matin et du soir doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle avec un repas riche en graisses.

La prise de ces médicaments nécessite une surveillance du bilan biologique hépatique.

Comme pour les autres correcteurs, le Kaftrio® est également en interaction avec les inhibiteurs et inducteurs des cytochromes (Tableau 15).

Molécule	Mécanisme de l'interaction sur Ivacaftor /Tezacaftor/ Elexacaftor	Conséquence	Proposition
Antifongiques azolés, Télithromycine et Clarithromycine	Inhibiteurs du CYP3A	↗ Concentration de Ivacaftor /Tezacaftor/ Elexacaftor	Dose doit être diminuée
Rifampicine, Rifabutine, Antiépileptiques	Inducteurs du CYP3A	↘ Concentration Ivacaftor /Tezacaftor/ Elexacaftor	Dose doit être adaptée

Tableau 15 : Interactions retrouvées avec l'association Tezacaftor, Elexacaftor et Ivacaftor (118)

Pour les patients n'ayant pas une des mutations de l'AMM de ces médicaments, la prescription reste possible mais le patient doit se fournir auprès de la Pharmacie à Usage Intérieur de l'hôpital.

Les patients atteints de la mucoviscidose sont sensibles aux médecines naturelles. D'après les données du CRCM, environ 1 patient sur 2 atteint de mucoviscidose à recours aux médecines complémentaires (effet recherché : bien être visé digestive) malgré la polymédication déjà existante dans cette population et l'arrivée des thérapeutiques spécifiques. Il faut rester prudent aux risques d'interactions des « CAFTOR » avec les médecines « naturelles » comme la phytothérapie.

1.5.3. Autres thérapeutiques et prévention

1.5.3.1. Vaccination

La vaccination est efficace pour la prévention des infections et doit être utilisée chez les patients atteints de mucoviscidose en particulier pour la prévention des infections respiratoires et des hépatites virales. Les vaccinations classiques (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, vaccin pneumococcique 7 valences conjuguées et 23 valences, Haemophilus influenzae b, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole) sont recommandées ainsi que leurs rappels. Le vaccin contre la grippe, le COVID ainsi que celui pour l'hépatite A sont recommandés pour le patient atteint de mucoviscidose (enfants et adultes). Les vaccins vivants (plus particulièrement les vaccins contre la varicelle et la rougeole) doivent être réalisés avant une éventuelle transplantation pulmonaire (168).

1.5.3.2. Greffe

La greffe pulmonaire est le dernier recours en cas de défaillance des fonctions respiratoires. La greffe peut aussi concerner d'autres organes comme le cœur, le pancréas, le foie, suivant l'atteinte. L'effet le plus marquant de l'arrivée du Kaftrio® est la diminution du nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire en France : 17 en 2021 contre 86 en 2019.

1.5.3.3. Éducation thérapeutique

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

Elle est réalisée par tous les intervenants du CRCM ainsi que par les professionnels libéraux. Elle s'adresse au patient et à son entourage. Elle peut concerner :

- La connaissance de la maladie et de certains signes d'aggravation et/ou d'alerte
- Les réponses adaptées aux interrogations/questionnements
- La connaissance des règles d'hygiène limitant les risques de colonisations bactériennes et aspergillaires et préservant une bonne qualité de l'environnement (évitement du tabac, mode de garde individuel plutôt que collectif...)
- L'éducation respiratoire avec observance de la kinésithérapie et incitation à la mise en place d'activités physiques et sportives les plus ludiques possibles, régulières et pérennes
- L'éducation à une diététique équilibrée et adaptée à la mucoviscidose : tolérance, digestibilité, richesse calorique majorée dans tous les cas, apports hydroélectrolytiques
- L'observance des prises médicamenteuses, particulièrement au moment de l'adolescence
- L'aide à l'intégration scolaire avec la rédaction avec le médecin scolaire d'un projet d'accueil individualisé
- L'aide à l'orientation professionnelle, en relation avec le médecin du travail.

1.5.4. Futurs traitements : Thérapie génique : des vecteurs aux ciseaux génétiques

Depuis le clonage du gène CFTR, le potentiel des thérapies géniques et moléculaires. Cette technique utilise un vecteur viral modifié pour introduire dans les cellules souches pulmonaires du patient une version fonctionnelle du gène CFTR, qui remplace le gène muté. Les essais cliniques conduits jusqu'à présent ont été décevants car les vecteurs utilisés (adénovirus, lentivirus) sont immunogènes, et le ciblage des cellules souches aléatoire. La question du ciblage des organes gastro-intestinaux est aussi une difficulté à l'utilisation de la thérapie génique. Les premiers résultats sont encourageants mais aucune thérapie génique ne devrait être disponible dans un avenir proche, faute de résultats cliniques significatifs.

D'autres approches proches de la thérapie génique sont également développées :

- Apporter aux cellules l'information nécessaire à la production de protéines CFTR fonctionnelles, sous la forme d'ARN messager (Figure 34). Puisque le gène muté conduit à la production de messagers anormaux, cette technique permet d'apporter, *in situ* cet ARN messager, pour permettre la synthèse de la protéine normale. Les premières études cliniques sont en cours.

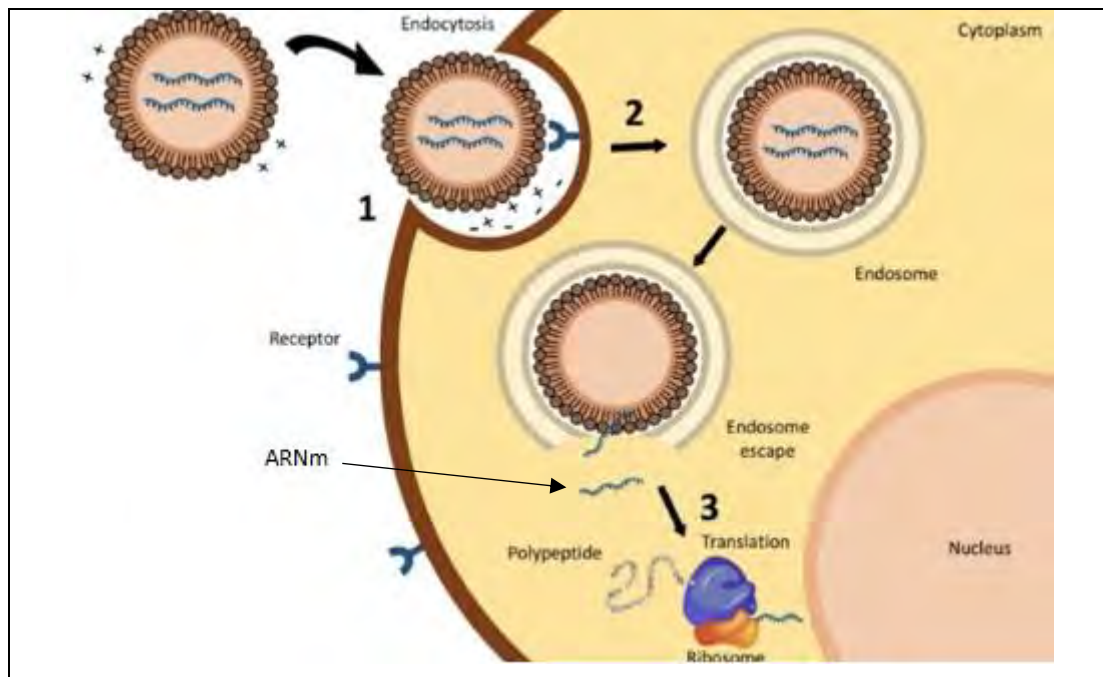


Figure 34 : Schéma de l'apport d'ARN messenger aux cellules (169)

- Edition du gène CFTR grâce au système CRISPR/Cas9 qui permet de corriger le gène CFTR. Cette technique est constituée d'un « ARN guide » qui cible une séquence d'ADN particulière, associé à l'enzyme Cas9, qui comme des ciseaux moléculaires coupe l'ADN, l'isole et la remplacer par la partie normale du gène (Figure 35). Les modifications génétiques qu'elle induit persistent pendant toute la vie de la cellule. Elle reste néanmoins encore expérimentale, et sa mise en œuvre est compliquée par la difficulté à atteindre les cellules souche pulmonaires.

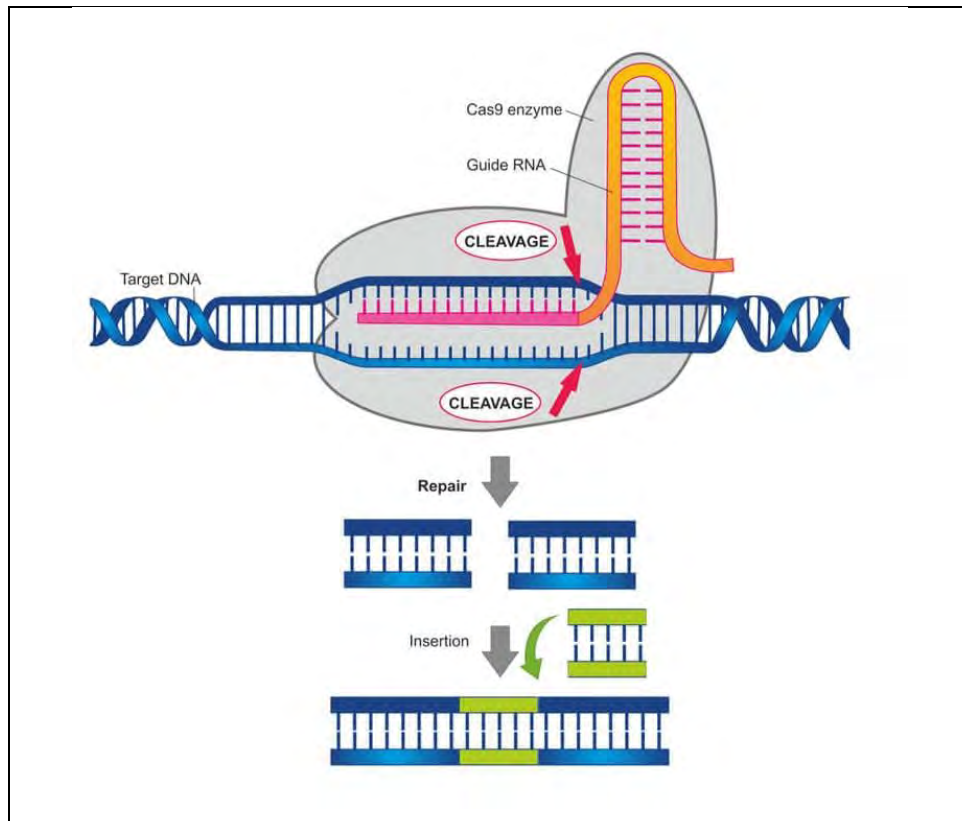


Figure 35 : Schéma du fonctionnement du système CRISPR/Cas9 (170)

- Utilisation d'oligonucléotides antisens : c'est un fragment d'ARN, qui se lie spécifiquement à un ARN messager. La séquence nucléotidique de l'oligonucléotide anti-sens est complémentaire de celle de l'ARN messager qu'il cible. Il peut ainsi modifier l'ARN messager en effectuant un saut ou une incorporation d'exon(s) en intervenant lors de l'étape de sa maturation d'épissage.

Partie 2 : Etude de terrain

Les patients atteints de mucoviscidose acquièrent des connaissances sur leurs traitements essentiellement grâce à leurs différents rendez-vous médicaux et aux hospitalisations. Cependant ces patients restent demandeurs d'informations sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les médicaments en cours de développement. Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, occupe un rôle primordial dans le conseil aux patients. Les médicaments modulateurs de CFTR étant disponibles en ville depuis peu, et les pharmacies d'officine ayant peu (ou pas) de patients atteints de mucoviscidose dans leur patientèle, il peut être complexe de connaître et d'appréhender d'éventuelles interactions impliquant ces médicaments. L'acquisition de connaissances sur cette pathologie est nécessaire afin de pouvoir répondre à toute demande des patients qui pourraient se présenter au comptoir. Il existe 20318 pharmacies sur le territoire français (171) et 7513 patients atteints de mucoviscidose, soit 1 patient potentiel toutes les 3 pharmacies.

En moyenne, le schéma thérapeutique des patients atteints de mucoviscidose comprend entre 8 à 10 médicaments et la durée des soins entre 1 et 3 heures par jour. Lors d'infections notamment, ce temps peut doubler. La gestion des traitements et des soins prend une grande place dans la vie de ces patients parfois mal vécue. Ceci contribue aux taux élevés de non-observance de ces traitements retrouvés dans les études scientifiques sur le sujet (77).

Le rôle du pharmacien à l'hôpital auprès des personnes atteintes de mucoviscidose a été démontré dans plusieurs études à l'étranger. Les pharmaciens hospitaliers dans les pays comme les États-Unis, l'Angleterre ou bien l'Australie ont un rôle plus actif et essentiel dans les protocoles de soins grâce à leur expertise sur les traitements (172,173). Ces pharmaciens sont impliqués dans un large éventail d'activités de soins aux patients allant de l'éducation au suivi thérapeutique des médicaments (174). La littérature actuelle met en évidence leur rôle dans le soutien de l'adhésion du patient aux traitements (175). Ils sont des membres essentiels de l'équipe de soins en apportant du soutien et en travaillant avec eux pour adapter les schémas thérapeutiques afin de répondre à leurs besoins individuels, grâce à leur expertise en pharmacothérapie, pharmacodynamie et le repérage des interactions médicamenteuses (176). Les compétences des pharmaciens conduisent à une réduction des erreurs de médication, une amélioration de l'observance et une amélioration globale des soins aux

patients, ce qui a un impact significatif sur les coûts des soins de santé et renforce le lien entre les pharmaciens et les personnes vivant avec la mucoviscidose.

Une étude menée aux États-Unis sur les patients atteints de mucoviscidose a révélé que ces patients aimeraient que les pharmaciens officinaux aient un rôle plus important dans leur protocole de soins (174). Les réserves qu'ils émettent sur leur suivi en officine sont le manque de confidentialité au comptoir qui entraîne une certaine retenue sur les questionnements, ainsi que le manque de connaissances sur la pathologie et ses traitements, et la précipitation dans la délivrance des médicaments que l'on peut retrouver lorsqu'il y a du monde dans l'officine.

Le rôle du pharmacien d'officine en France est surtout limité à permettre l'accès aux médicaments même si ses missions sont en train d'évoluer avec la mise en place des entretiens pharmaceutiques par exemple ou plus récemment la prescription autorisée par les pharmaciens pour la prise en charge des cystites ou angine.

Le pharmacien d'officine est l'acteur de santé de proximité pour la population. Son rôle d'information, de conseil et de prévention médicale est très important. Les patients atteints de mucoviscidose attendent l'arrivée d'une offre de soins et de suivi des patients dans les pharmacies d'officine. Les pharmaciens d'officine devraient être incorporés à l'éducation thérapeutique comme cela existe déjà en France pour le suivi des thérapies anticancéreuses orales. Le pharmacien d'officine peut également proposer de la Préparation de Doses à Administrer (PDA) afin de faciliter les prises et l'observance. Toutes ces mesures permettraient d'améliorer l'observance du traitement, réduire le nombre d'hospitalisations, améliorer la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose et la prolonger (174) (177).

Le principal frein semble être la méconnaissance de la pathologie et de sa prise en charge par les pharmaciens d'officine.

C'est la raison pour laquelle l'objectif de cette thèse est de :

1. Connaître les connaissances des pharmaciens officinaux sur la muco et les traitements spécifiques
2. Évaluer la place de l'enseignement en pharmacie par le biais d'un questionnaire
3. Proposer une capsule vidéo destinée aux pharmaciens officinaux.

2.1. Matériel et méthode

2.1.1. Recherche formations

Tout d'abord, nous avons cherché les programmes des 24 Facultés de Pharmacie de France sur les sites internet de chacune d'elles, afin de pouvoir estimer le niveau de connaissances que nous pouvions attendre des pharmaciens d'officine français.

Pour récolter les informations sur la formation initiale, nous avons tout d'abord listé les différentes facultés de pharmacie de France, puis cherché sur leurs sites internet les programmes des différentes années d'étude de pharmacie par mots clés « RCP » « Programme » « DFGSP » « DFASP » « Modalité de Contrôle des Connaissances ». Dans ces programmes pédagogiques lorsqu'ils étaient accessibles, nous avons recherché tout élément en lien avec la mucoviscidose.

Les résultats des recherches sur la formation initiale des pharmaciens étant insuffisants, nous avons décidé d'étudier également la possibilité pour les officinaux d'avoir accès à d'autres formations sur la mucoviscidose après leur cursus. Pour cela, nous avons recherché via internet toutes les possibilités de formation disponibles à distance ou présentiel : Diplôme universitaire, Massive Online Open Course (MOOC), formation via les CRCM.

Pour les formations hors cursus initial, nous avons recherché :

- Les Diplômes Universitaires et Master 2 accessibles aux pharmaciens sur le site de l'Association Nationale des Etudiants en Pharmacie de France : <https://mastersdu.anepf.org/explorer-les-formations/>
- Les MOOC sur internet avec la mention associée « mucoviscidose » ou « cystic fibrosis » pour viser les formations en français et anglais
- Au niveau des Centres de Ressources et de Recherche sur la Mucoviscidose, nous avons également cherché les formations disponibles sur leur site internet des 45 CRCM.

2.1.2. Elaboration du questionnaire

Pour la réalisation de ce questionnaire, nous avons utilisé le logiciel de traitement de texte Word. Pour l'élaboration de questions, nous nous sommes servi des données bibliographiques récoltées dans la première partie de cette thèse.

Le questionnaire a été élaboré dans l'objectif de le diffuser sur la France entière. Il est composé d'une première partie d'informations générales :

- La tranche d'âge afin de déterminer si une génération a plus de connaissances que les autres, que ce soit par la différence des enseignements ou par l'oubli des connaissances apprises.
- La zone géographique du lieu d'exercice (région et Centres de Ressources et Compétences de la Mucoviscidose), car les patients atteints par la maladie sont souvent proches des CRCM et certaines régions ont une plus forte densité de patients atteints.
- La présence ou non de patients atteints de mucoviscidose dans leur officine.
- Le suivi d'une formation sur la mucoviscidose que ce soit pendant leurs études ou bien durant leur carrière de pharmacien.

La deuxième partie du questionnaire est consacrée à l'évaluation des connaissances. Nous avons posé des questions de difficulté croissante portant sur tous les aspects de la maladie et les traitements qui sont les connaissances attendues chez un pharmacien d'officine. Le premier QCM porte sur le nombre de patients en France. Les trois suivants sur le mode de transmission de la maladie, le gène et la protéine. Le cinquième QCM porte sur les organes touchés par la maladie et les quatre suivantes les traitements.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE :
**EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LA
MUCOVISCIDOSE ET LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES APPLIQUEES ET CREATION D'UN
OUTIL PEDAGOGIQUE DESTINE AUX PHARMACIENS OFFICINAUX**

Présentée et soutenue publiquement par : Julie SEMBRES

Thèse dirigée par : Peggy GANDIA

**QUESTIONNAIRE SUR LA MUCOVISCIDOSE
A DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

Quelle est votre tranche d'âge ?

- 20- 40
- 40-55
- + 55 ans

L'officine dans laquelle vous exercez se situe-t-elle dans la métropole de votre région ?

- Oui
- Non

Région :

Avez-vous des patients atteints de la mucoviscidose dans votre officine ?

- Pas de patient atteint
- Enfants
- Adultes
- Les deux

Avez-vous bénéficié d'une formation sur la mucoviscidose ?

- Non
- Oui, au cours de vos études
- Oui, après vos études
 - ➔ Si oui, par quel biais ?

1) En France	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> La mucoviscidose concerne entre 5000 et 10000	X		
<input type="radio"/> La mucoviscidose concerne entre 10000 et 30000		X	
<input type="radio"/> La mucoviscidose concerne entre 30000 et 100000		X	
<input type="radio"/> La mucoviscidose concerne plus de 100000		X	

2) A propos de la Mucoviscidose	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> Cette pathologie est due à une trop grande consommation de sel ?		X	
<input type="radio"/> Cette pathologie est-elle autosomique dominante ?		X	
<input type="radio"/> Le gène est situé sur les chromosomes sexuels ?		X	
<input type="radio"/> Les patients ont une peau au gout salé ?	X		
<input type="radio"/> Le mucus sécrété est-il trop fluide ?		X	

3) Le gène touche code pour un canal ionique. Quel ion prend-t-il en charge ?	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> Chlore	X		
<input type="radio"/> Sodium		X	
<input type="radio"/> Potassium		X	
<input type="radio"/> Zinc		X	

4) Concernant la protéine CFTR	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> Les mutations de CFTR sont classées en fonction de leur sévérité ?		X	
<input type="radio"/> La protéine n'est exprimée qu'au niveau pulmonaire		X	
<input type="radio"/> Il existe plusieurs catégories de mutations	X		

<input type="radio"/> La mutation F508DEL est la plus fréquente en France et entraîne une forme sévère de la maladie	X		
5) Les patients atteints de mucoviscidose présentent-ils fréquemment les pathologies suivantes ?	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> Problèmes de transit	X		
<input type="radio"/> Diabète	X		
<input type="radio"/> Insuffisance respiratoire	X		
<input type="radio"/> Glaucome		X	
<input type="radio"/> Une obstruction des canaux biliaires	X		
<input type="radio"/> Cholestérol		X	
<input type="radio"/> Une hypertension artérielle	X		
<input type="radio"/> Majoritairement des infections à Staphylocoque et Pseudomonas aeruginosa chez ces patients	X		
6) Concernant les traitements	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> Une supplémentation en vitamines hydrosolubles est souvent nécessaire		X	
<input type="radio"/> Une supplémentation en sel est souvent nécessaire	X		
<input type="radio"/> L'acétylcystéine est utilisée chez les patients atteints de mucoviscidose pour fluidifier les sécrétions bronchiques	X		
<input type="radio"/> Les anti-agrégants plaquettaires sont souvent retrouvés dans les prescriptions		X	
7) Concernant les traitements	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> La Théophylline est souvent prescrite chez ces patients		X	
<input type="radio"/> Le Créon® est utilisé chez les patients qui présentent une insuffisance pancréatique exocrine	X		
<input type="radio"/> Concernant le pulmozyme qui permet de liquéfier les sécrétions, il ne doit pas être utilisé lors de prise d'antibiotiques par voie orale		X	
<input type="radio"/> Les $\beta 2$ mimétiques sont utilisés fréquemment chez les patients atteints de mucoviscidose	X		
<input type="radio"/> Les aminosides utilisés dans les infections entraînent une ototoxicité	X		

<input type="radio"/> Les posologies des antibiotiques utilisés sont souvent hors AMM pour des raisons pharmacocinétiques	X		
8) L'Ivacaftor (Kalydeco®) fait partie des nouvelles spécialités mises sur le marché dans le traitement de la mucoviscidose.	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> Cette molécule est un précurseur de la protéine CFTR		X	
<input type="radio"/> Elle est indiquée en monothérapie pour toutes les classes de mutation		X	
<input type="radio"/> Nécessite une surveillance des marqueurs hépatiques	X		
<input type="radio"/> Ne doit pas être associé avec un inducteur du CYP3A4		X	
9) Le Kaftrio® est l'association de trois molécules (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)	Vrai	Faux	NSP
<input type="radio"/> L'association est indiquée chez les patients de plus de 6 ans avec une mutation F508DEL en association avec Kalydeco®	X		
<input type="radio"/> Elexacaftor et Tezacaftor sont des potentialisateurs de l'ouverture de CFTR		X*	
<input type="radio"/> Le VEMS des patients est amélioré par le traitement	X		
<input type="radio"/> Ces traitements sont à prendre de préférence avec un repas riche en graisses	X		
* Correcteurs de la protéine CFTR (Ivacaftor potentialise)			
Concernant le lien ville-hôpital (Questions ouvertes) :			
<input type="radio"/> Sachant que les patients les plus sévères consultent de nombreux médecins, savez-vous qui contacter en cas de questions concernant les traitements des patients atteints de mucoviscidose ?			
<input type="radio"/> Quels types de formations pourraient vous intéresser ? (<i>ex</i> : MOOC en ligne, formation présentielle sur quelques heures, fiches pratiques ...)			
<input type="radio"/> Avez-vous des propositions ou préférences sur le contenu à aborder lors de ces formations ?			

Figure 36 : Questionnaire d'évaluation des connaissances du pharmacien d'officine

2.1.3. Création d'un outil pédagogique pour les officinaux

La formation est indispensable tout au long de la vie des professionnels de santé. Les nouvelles découvertes liées à la recherche fondamentale et clinique, ou encore les nouveaux traitements de la mucoviscidose sont présentés lors de congrès ou dans des publications scientifiques. Cependant, le pharmacien d'officine n'a pas le temps dans son exercice d'effectuer des recherches permanentes sur toutes les pathologies ni d'assister aux différents congrès.

Nous avons donc décidé de réaliser une vidéo courte afin d'apporter aux pharmaciens d'officine un outil d'aide qui reprend les bases de cette pathologie pour qu'il puisse rapidement prendre connaissance de l'ensemble des informations importantes sur la mucoviscidose et de ne pas se trouver démuni face à un patient atteint de cette maladie.

Pour la création de la vidéo, nous avons créé un Power Point avec 15 diapositives pour le support visuel. Les diapositives ont été insérées dans le logiciel Clipchamp en accès libre. Le support oral a été créé et superposé aux diapositives dans ce logiciel. La durée a été limitée à quelques minutes afin de rester compatible avec une activité officinale.

2.2. Résultats

2.2.1. Résultats recherche des formations

2.2.1.1. *Formation initiale*

En France, il existe 24 facultés de Pharmacie (Annexe 1). Chacune est libre d'aborder ou non la mucoviscidose.



Figure 36 : Carte de France des Facultés de Pharmacie (point vert : les facultés ayant une mention de la mucoviscidose dans leur programme ; point orange : les facultés avec programme accessible et n'en faisant pas mention ; point noir : les facultés sans accès au programme et sans mention sur leur site internet de la mucoviscidose)

Parmi les 24 facultés de Pharmacie en France, le syllabus n'est accessible que pour 7 d'entre elles (Figure 35). Cinq des syllabus mentionnent la pathologie, et deux semblent enseigner la prise en charge médicamenteuse (Figure 36) :

- Bordeaux et Dijon : la mucoviscidose n'est citée que dans l'UE « Biologie Moléculaire ».
- Grenoble : la maladie est mentionnée dans l'UE « Biologie Moléculaire » et l'UE « Troubles Respiratoires : pathologie et traitements ».
- Nancy : la mucoviscidose est mentionnée dans l'UE « Pathologies Broncho-pulmonaires », dans la partie « Sémiologie et dossier cas clinique », ainsi que dans la partie « Diagnostic ».
- Strasbourg : la mucoviscidose est citée dans l'UE « Pathologies respiratoires » dans la partie sémiologie.

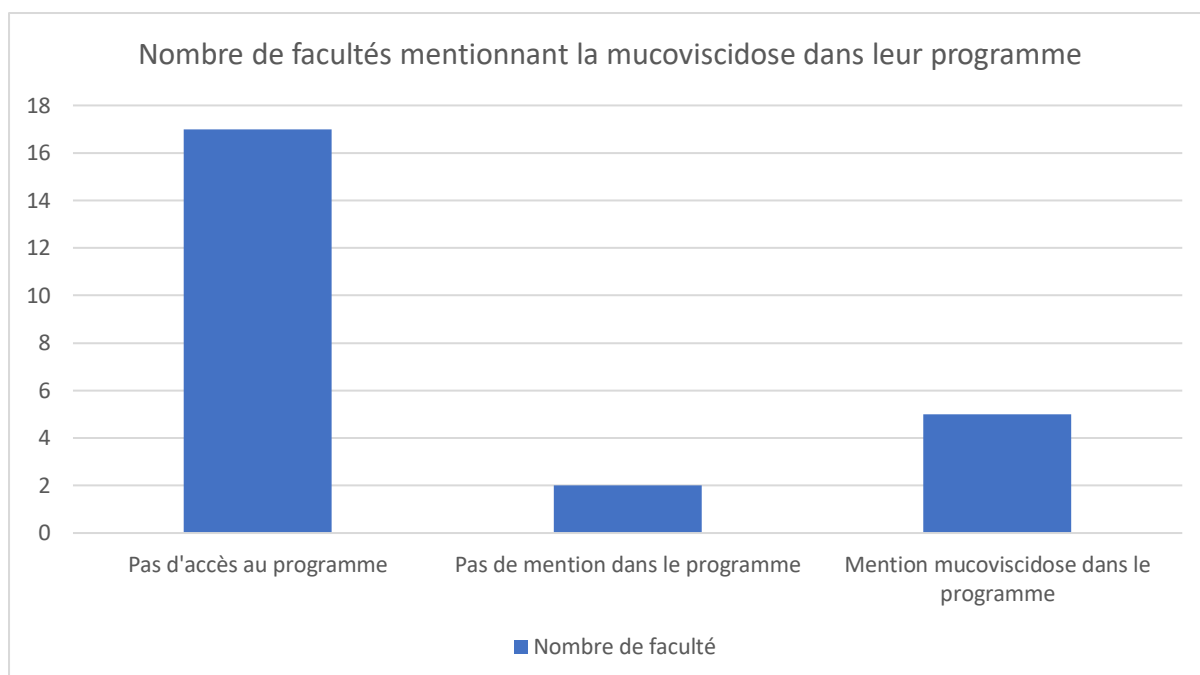


Figure 37 : Graphique du nombre de facultés en France qui mentionnent la mucoviscidose dans leur programme

Le programme déjà très dense des pathologies à aborder laisse peu de place aux maladies rares. Les facultés sont aussi libres de proposer des cours sur cette pathologie ou pas. Toutefois l'augmentation croissante du nombre de patients atteints de mucoviscidose est un facteur qui posera à terme la question de l'intégration de cet enseignement à la formation initiale des pharmaciens.

2.2.1.2. Formations disponibles

D'après les recherches effectuées, il n'existe pas de Diplôme Universitaire sur la mucoviscidose parmi les 272 proposés en France en 2023, ni de Master 2 parmi les 241 proposés. Aucune formation sous format MOOC (Massive Open Online Courses) n'est proposée.

Au niveau des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, il existe des formations pour les professionnels de santé exerçant dans l'établissement dès leur prise de poste et en formation continue pour remettre à jours leur connaissances régulièrement. En effet, on retrouve sur le site internet de certains CRCM la mention de formations, notamment à destination des pharmaciens hospitaliers sur le site du CRCM de Dijon.

Le seul référentiel accessible à tous les professionnels de santé est le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)(178) sur la Mucoviscidose. Son existence n'est pas connue de la plupart des professionnels de santé car il n'existe aucune communication à son sujet.

Plusieurs CRCM renvoient vers le site internet de la Filière Mucoviscidose pour les formations. La Filière Mucoviscidose est un réseau de soins et de recherche dédié à la mucoviscidose en France. Elle fait partie des Filières de Santé Maladies Rares. La Filière est un partenariat entre la Société Française de la Mucoviscidose qui représente les professionnels de santé et l'association « Vaincre La Mucoviscidose » qui représente les parents/patients.

Les missions de la Filière Mucoviscidose s'articulent autour de quatre grands axes :

- Diriger et coordonner les actions visant à améliorer la prise en charge des personnes malades
- Développer l'enseignement, la formation et l'information
- Favoriser et valoriser la recherche fondamentale, translationnelle et clinique
- Favoriser les interactions avec l'Europe et l'international

La Filière Mucoviscidose est destinée à former les professionnels de santé grâce à la mise en place d'une formation en ligne intitulée « EduMuco », ainsi que l'organisation de journées mucoviscidose destinées aux professionnels et/ou aux patients atteints de mucoviscidose (179).

La formation à distance présente de nombreux avantages : accès facilité à de nouvelles connaissances, économies et gain de temps. « Edumuco » propose des formations sur différents domaines organisées en modules traitant tous les aspects de la prise en charge de la mucoviscidose. Tous les professionnels exerçant en CRCM peuvent demander leur accès mais il n'est pas destiné aux personnels exerçant en dehors de ces établissements. Ces vidéos ne sont pas destinées aux pharmaciens mais offre un point de vue d'autres professionnels de santé sur la maladie ainsi que des informations sur la prise en charge sur celle-ci.

La liste des vidéos disponibles couvre un grand nombre de sujets (180) :

- Module 1 - CFTR : Génétique et diagnostic
- Module 2 - Manifestations respiratoires précoces de la mucoviscidose chez l'enfant
- Module 3 - Explorations des atteintes respiratoires précoces dans la mucoviscidose

- Module 4 - Quand évoquer une mucoviscidose chez un adulte ?
- Module 5 - Nutrition et atteinte digestive dans la mucoviscidose
- Module 6 - Les grands défis de la prise en charge du jeune adulte atteint de mucoviscidose
- Module 7 - Atteinte hépatique au cours de la mucoviscidose
- Module 8 - Troubles de la régulation glycémique et mucoviscidose
- Module 9 - Atteinte osseuse dans la mucoviscidose : de l'enfant à l'adulte
- Module 10 - Canaux ioniques et mucoviscidose
- Module 11 - Mesure du Lung Clearance Index (LCI) ou Index de Clairance Pulmonaire (ICP)
- Module 12 - Prise en charge de l'atteinte sinusienne de la mucoviscidose
- Module 13 - Observance
- Module 14 - Prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose
- Module 15 - La transition, l'adolescence et la mucoviscidose
- Module 16 - Imagerie Pulmonaire de la mucoviscidose
- Module 17 - Dépistage néo-natal de la mucoviscidose
- Module 18 - Interactions médicamenteuses
- Module 19 - Incontinences urinaires : typologie
- Module 20 - Nutrition et atteinte digestive dans la mucoviscidose
- Module 21 - Mucoviscidose et droits sociaux
- Module 22 - Infertilité masculine et mucoviscidose

Des journées de rencontre et échanges entre équipes de soins sont organisées en France comme les « Journées Scientifiques » organisées chaque année par la Société Française de la Mucoviscidose, à destination de tous les professionnels ayant à prendre en charge des patients atteints de cette pathologie. Ces journées permettent aux soignants de mieux se former et d'échanger sur la mucoviscidose (181)(182).

2.2.2. Résultats du questionnaire

Les premiers résultats du questionnaire ont montré la méconnaissance des professionnels au sujet de la mucoviscidose (Annexe 2). Les résultats détaillés se trouvent en Annexe. Les résultats ne sont pas représentatifs de l'ensemble des pharmaciens officinaux car ce

questionnaire a été testé sur seulement 7 pharmaciens. La moyenne obtenue a été de 3,7/10. Le questionnaire n'a pas été diffusé à plus grande échelle suite à ces résultats.

Dans cet échantillon, 6 personnes sont âgées de 20 à 40 ans, et une 40-55 ans. Ce sont donc des personnes jeunes avec des connaissances récentes. Toutes exercent dans la région Occitanie. Seul un pharmacien suit un patient adulte atteint de mucoviscidose. Aucune n'a reçu de cours ou formation sur cette pathologie autre que les enseignements dispensés au Département de Pharmacie de l'UFR Santé qui n'ont pas abordé ce sujet au cours des études de ces pharmaciens.

Concernant les formations et supports cités dans les questions ouvertes du questionnaire, la plupart des participants souhaitaient des fiches synthétiques (6/7), une journée ou demi-journée de formation en présentiel et/ou un MOOC pour la moitié (4/7).

La moitié des participants ont bien évalué le nombre de patients atteints par la mucoviscidose. La gène CFTR, la protéine et le mode de transmission de cette maladie sont également connues pour la moitié des personnes interrogées. Cependant, l'ensemble des complications de cette maladie et ses traitements ne sont pas acquis.

2.2.3. Création de la vidéo

La création d'une vidéo de quelques minutes pour rappeler les connaissances essentielles sur la thématique pour les personnels de santé et particulièrement les pharmaciens d'officine.

 UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER

 FACULTE DE
PHARMACIE
DE TOULOUSE

LA MUCOVISCIDOSE

Présenté par Julie Sembres
Maitre deThèse : Gandia Peggy et Recoche Isabelle

Dans le cadre de la présentation de la thèse d'exercice de Pharmacien d'officine :
EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LA MUCOVISCIDOSE ET LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES APPLIQUEES ET CREATION D'UN OUTIL PEDAGOGIQUE DESTINE AUX PHARMACIENS OFFICINAUX

Lien de la vidéo :

https://www.youtube.com/watch?v=BSpCmqwVt8&t=353s&ab_channel=PharmacieMucoviscidose

2.3. Discussion

L'apprentissage de connaissances sur la mucoviscidose lors de la formation initiale est succinct, voire inexistant dans les facultés et ne semble pas aborder les éléments essentiels de la maladie comme les traitements et les atteintes que l'on peut retrouver chez ces patients. Les résultats de ces recherches ne sont pas complets car beaucoup de facultés n'ont pas de programme accessible. Les formations complémentaires comme les DU, MOOC ne proposent pas ce sujet. Les CRCM forment uniquement leurs équipes. Il existe un grand vide dans l'offre de formation des pharmaciens officinaux sur la mucoviscidose. Cependant la mucoviscidose devient une maladie chronique rare avec une espérance de vie qui ne cesse de croître, notamment depuis l'arrivée sur le marché des médicaments modulateurs de CFTR.

Les résultats du questionnaire sont en adéquation avec l'offre de formation proposée. Les connaissances acquises par les pharmaciens d'officine relèvent le plus souvent de recherches personnelles qui sont accessibles au grand public. Les connaissances spécifiques sont difficiles d'accès. Une fiche complète sur les traitements de la pathologie ou la possibilité de se former sur une journée par une formation présentielle ou un MOOC serait un moyen d'apporter les connaissances aux pharmaciens. L'intégration d'un cours ou d'une séance de travaux dirigés dans le cursus des futurs pharmaciens sous forme de cas cliniques avec une ordonnance type par exemple permettrait de combler ce manque et aborder les grands axes de la maladie afin de ne pas se retrouver démuni devant les ordonnances de tous les spécialistes.

Cette thèse est une première sur l'étude des connaissances des pharmaciens sur la mucoviscidose. L'échantillon testé étant faible, la représentation n'est pas exhaustive de tous les pharmaciens d'officine. L'étude pour plus de représentativité devrait être réalisée sur un échantillon plus large. Un échantillon plus large aurait également permis de voir plus précisément s'il existe une différence de connaissances entre les générations de pharmaciens d'officine ou si la présence d'un patient atteint par cette pathologie a un impact sur la mise à

jour des connaissances ou bien cibler spécifiquement ces pharmaciens par demande auprès des patients touchés par la maladie.

La vidéo que nous avons créé, est un outil adressé aux pharmaciens d'officine. Elle apporte les informations essentielles sur la pathologie et les traitements sans entrer dans le détail. Elle informe sur les principales interactions que nous pouvons rencontrer avec les nouveaux traitements modulateurs du CFTR. Pour un suivi plus poussé des patients des recherches personnelles supplémentaires seront nécessaires. Une vidéo plus complète pourrait être envisagée en coopération avec le CRCM ou la Commission Officine de Toulouse pour apporter l'ensemble des connaissances sur les traitements, le parcours du patients, le rôle des différents intervenant notamment au niveau du CRCM afin de renforcer le lien entre la ville et l'hôpital. Avec pour but également de sensibiliser aux interactions médicamenteuses notamment avec les produits de conseil comme la phytothérapie.

Conclusion

L'objectif de cette thèse, est l'évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine sur la mucoviscidose et la création d'une vidéo pédagogique sur la pathologie. Les résultats recueillis par le questionnaire montrent un manque de connaissance de la mucoviscidose. La problématique est nationale. Les cours lors de la formation initiale sont exceptionnels et les formations pour officinaux inexistantes.

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé de proximité. La méconnaissance du sujet est un frein à l'établissement d'une relation de confiance avec le patient et à l'intégration à l'équipe de soin. Le pharmacien d'officine doit trouver sa place dans l'équipe de soin des patients atteints de mucoviscidose pour offrir une meilleure prise en charge et devenir dans le futur un des maillons essentiels de l'équipe de soin en étant au croisement des prescriptions de tous les spécialistes évitant ainsi les interactions et en favorisant l'observance des traitements.

ANNEXE 1

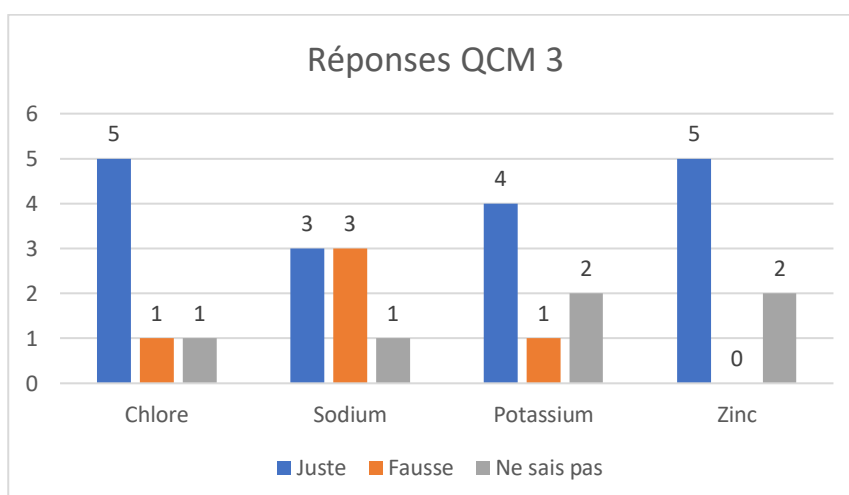
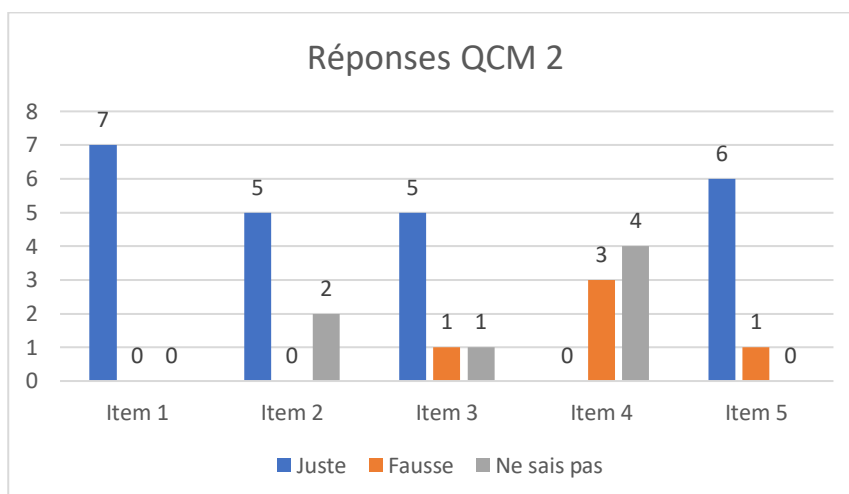
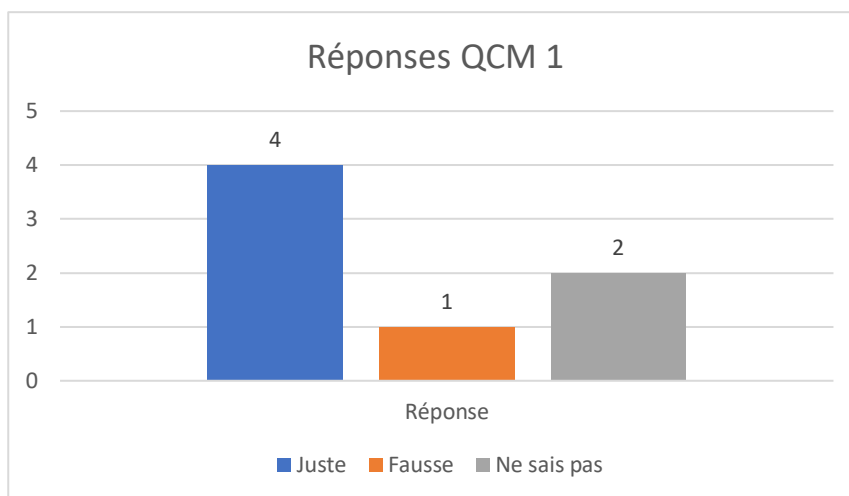
Faculté	Site internet	Accès	Mention de la mucoviscidose
Amiens	Site de l'Université de Picardie Jules Verne https://www.u-picardie.fr/	Pas d'accès	Non
Angers	Site de l'Université d'Angers https://www.univ-angers.fr/fr/index.html	Pas d'accès	Non
Besançon	UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques SMP - Université de Franche Comté http://medecine-pharmacie.univ-fcomte.fr/	Pas d'accès	Non
Bordeaux	Faculté de Pharmacie - Université Victor Segalen Bordeaux 2 https://sante.u-bordeaux.fr/Composantes/UFR-Sciences-pharmaceutiques http://sante.u-bordeaux.fr/Espace-etudiant/Tout-sur-vos-etudes/Pharmacie/Du-DFGSP2-au-DFASP2	Oui	Mention dans l'UE « Biologie Moléculaire et génétique » de DFGSP
Caen	UFR des Sciences Pharmaceutiques Université de Caen - Basse Normandie http://www.unicaen.fr/pharmacie/	Pas d'accès	Non
Châtenay-Malabry	Faculté de Pharmacie - Paris Sud 11 http://www.pharmacie.u-psud.fr/ https://www.pharmacie.universite-paris-saclay.fr/formation/cursus-des-etudes-pharmaceutiques	Pas accès	Non
Clermont-Ferrand	Faculté de pharmacie de Clermont Ferrand https://www.uca.fr/formation/nos-formations/par-ufr-ecoles-et-iut/institut-sciences-de-la-vie-de-la-sante-agronomie-environnement/ufr-de-pharmacie/sante/diplome-de-	Pas accès	Non

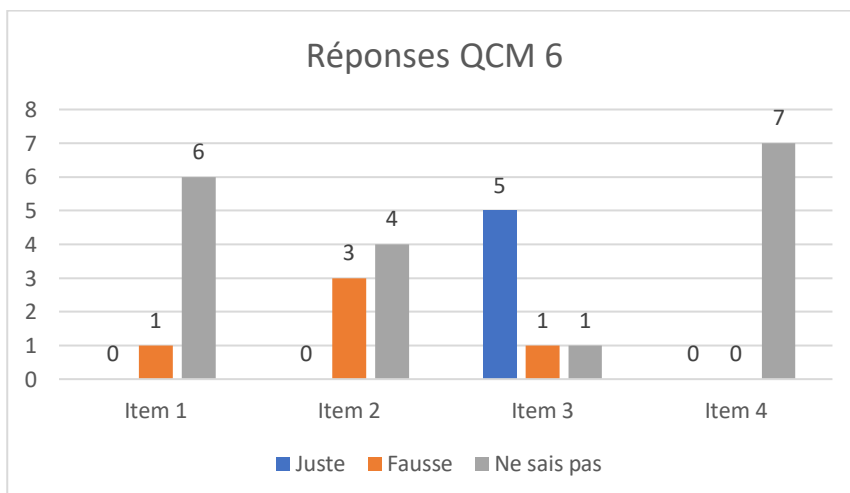
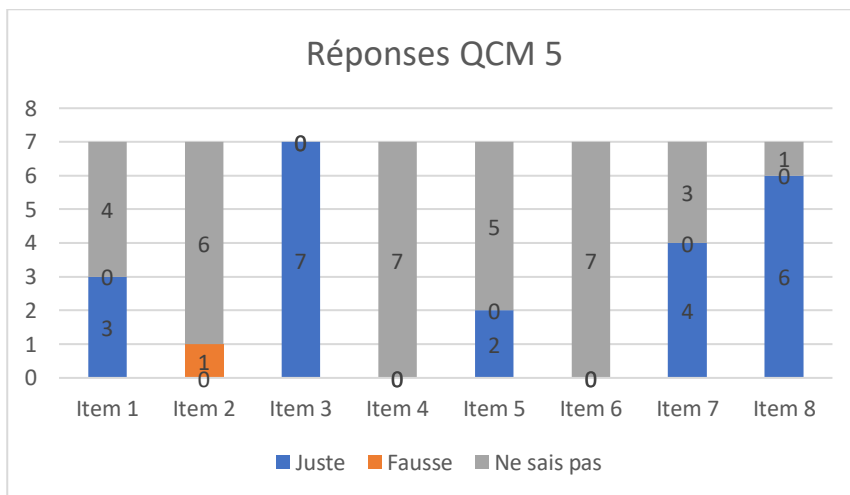
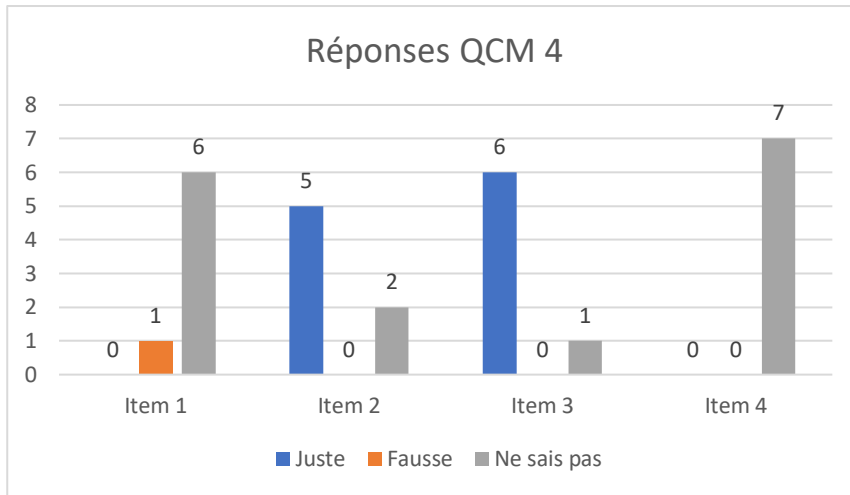
	formation-approfondie-en-sciences-pharmaceutiques		
Dijon	Site de l'Université de Bourgogne https://sante.u-bourgogne.fr/wp-content/uploads/2019/08/PC2_Livret-entree.pdf	Oui	Mention anomalie cellulaire dans l'UE « Biologie Moléculaire »
Grenoble	UFR de Pharmacie de Grenoble http://www-sante.ujf-grenoble.fr/file:///C:/Users/Sensever/Downloads/Livret%20organisation%20des%20e_tudes%20pharmaceutiques%20Grenoble%202022-2023.pdf	Oui	La maladie est mentionnée dans l'UE « Biologie Moléculaire » et l'UE « Troubles Respiratoires : pathologie et traitements »
Lille	Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques http://pharmacie.univ-lille2.fr/presentation-de-la-faculte.html https://pharmacie.univ-lille.fr/formation-et-scolarite/les-etudes-pharmaceutiques/4e-annee	Pas d'accès	Non
Limoges	Faculté de Pharmacie – Université de Limoges https://www.pharmacie.unilim.fr/ https://www.pharmacie.unilim.fr/diplome-detat-de-docteur-en-pharmacie/	Pas d'accès	Non
Limoges	Faculté de Pharmacie – Université de Limoges https://www.pharmacie.unilim.fr/ https://www.pharmacie.unilim.fr/diplome-detat-de-docteur-en-pharmacie/	Pas d'accès	Non
Lyon	Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ISPB https://ispb.univ-lyon1.fr/ https://ispb.univ-lyon1.fr/etudiants/4eme-annee?utm_source=footer&utm_campaign=R%C3%A9seau%20KSUP	Pas d'accès	Non

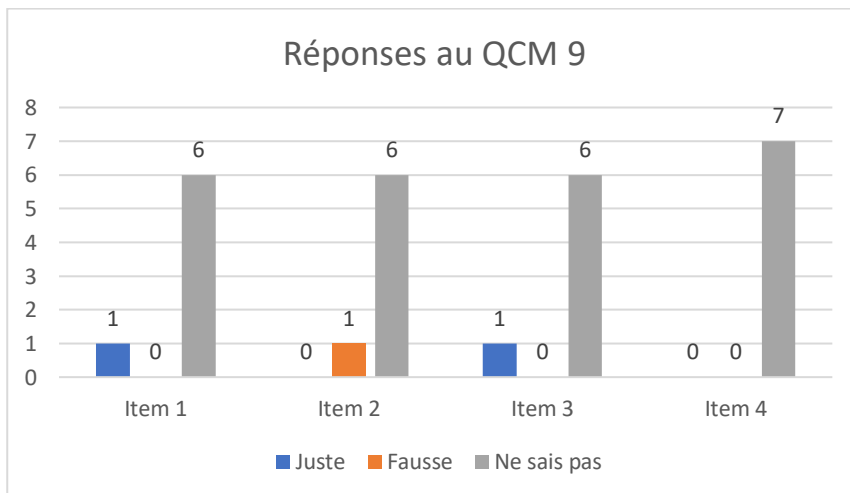
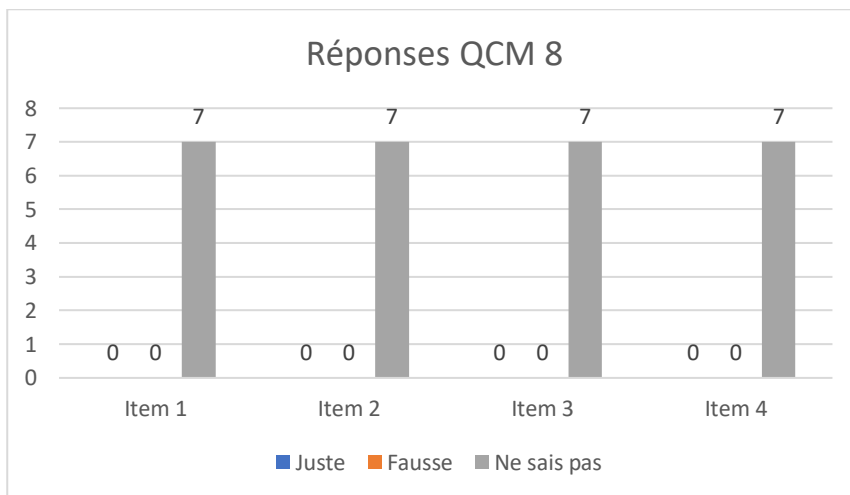
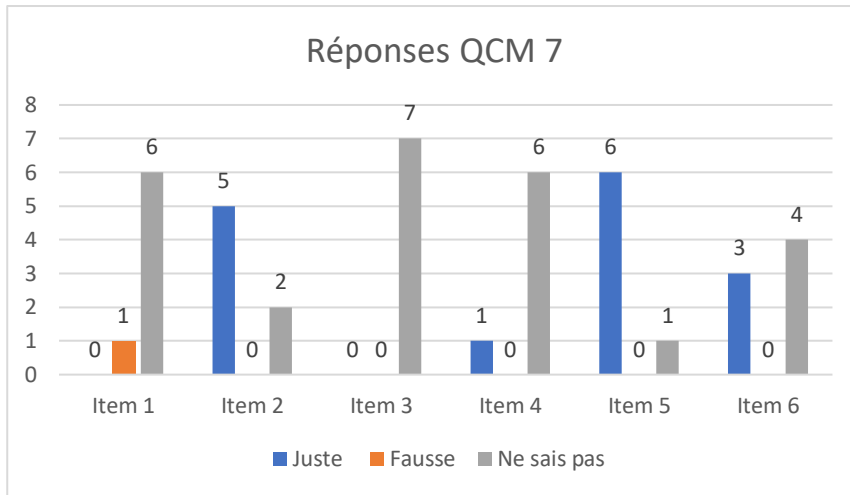
Marseille	Faculté de Pharmacie - Université de la Méditerranée - Aix-Marseille II https://pharmacie.univ-amu.fr/https://pharmacie.univ-amu.fr/fr/formation/etudes-de-pharmacie/diplome-etat-docteur-pharmacie#section-4417	Pas d'accès	Non
Montpellier	Faculté de Pharmacie - Université de Montpellier I https://pharmacie.edu.umontpellier.fr/formations/le-diplome-detat-de-docteur-en-pharmacie/ https://pharma.univ-lorraine.fr/diplome-detat-docteur-en-pharmacie/	Pas d'accès	Non
Nancy	Faculté de Pharmacie de Nancy - Université Henri POINCARE http://www.univ-lorraine.fr/node/863 https://pharma.univ-lorraine.fr/wp-content/uploads/2021/01/LIVRET-DES-ETUDES.pdf	Oui	La mucoviscidose est mentionnée dans l'UE « Pathologies Broncho-pulmonaires », dans la partie « Sémiologie et dossier cas clinique », ainsi que dans la partie « Diagnostic »
Nantes	UFR des Sciences Pharmaceutiques - Université de Nantes https://pharmacie.univ-nantes.fr/ https://pharmacie.univ-nantes.fr/les-formationen/formation-initiale/diplome-de-formation-profondie-en-sciences-pharmaceutiques	Pas d'accès	Non
Paris V	Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques - Université René Descartes http://www.pharmacie.univ-paris5.fr/ https://pharmacie.u-paris.fr/fcb-de-pharmacie/	Pas d'accès	Non
Poitiers	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers http://medphar.univ-poitiers.fr/	Pas d'accès	Non

	https://medphar.univ-poitiers.fr/accueil/formations/les-etudes-de-pharmacie/4eme-annee-de-pharmacie-dfasp1/		
Reims	UFR de Pharmacie - Université Champagne Ardenne https://www.univ-reims.fr/	Pas d'accès	Non
Rennes	Faculté de Pharmacie de Rennes http://www.pharma.univ-rennes1.fr/ https://pharma.univ-rennes1.fr/modalites-de-controle-des-connaissances-21-22 https://pharma.univ-rennes1.fr/diplome-detat-de-docteur-en-pharmacie	Oui	Non
Rouen	Site de l'Université de Rouen http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/ http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/departement-de-pharmacie-279455.kjsp?RH=1378212276213&RF=1378374858376	Pas d'accès	Non
Strasbourg	Faculté de Pharmacie - Université Louis Pasteur https://pharmacie.unistra.fr/formation/offre-de-formation-des-etudes-de-pharmacie/diplome-de-formation-approfondie-en-sciences-pharmaceutiques/rof/FH15/FRUAI0673021VCOEN4327?cHash=a891e1bcf5e5ab545721c6e4f18390a0	Oui	La mucoviscidose est citée dans l'UE « Pathologies respiratoires » dans la partie sémiologie
Toulouse	Faculté De Pharmacie - Université Paul Sabatier http://www.pharmacie.ups-tlse.fr/	Oui	Non
Tours	Faculté de Pharmacie Philippe Maupa - Université François Rabelais https://pharma.univ-tours.fr/3eme-annee	Pas d'accès	Non

ANNEXE 2









LA MUCOVISCIDOSE

Présenté par Julie Sembres
Maitre deThèse : Gandia Peggy et Recoche Isabelle

Dans le cadre de la présentation de la thèse d'exercice de Pharmacien d'officine :
EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LA MUCOVISCIDOSE ET LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES APPLIQUEES ET CREATION D'UN OUTIL PEDAGOGIQUE DESTINE AUX PHARMACIENS OFFICINAUX

DONNEES GENERALES

LA MUCOVISCIDOSE

Maladie génétique rare à transmission autosomique récessive

7513 personnes touchées en France en 2021

Mutation du gène CFTR qui code la protéine CFTR

Diagnostic néo-natal

Espérance de vie de 43 ans en 2021 et ne cesse de progresser

En moyenne un patient consacre 1 à 3h de sa journée à ses soins et consomme 8 à 10 médicaments + les aérosols et séances de kinésithérapie

2

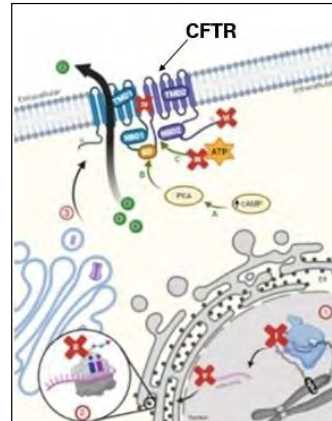
DONNEES GENERALES

Le gène CFTR code la protéine CFTR qui est un canal Cl⁻

CFTR participe à la fluidité des mucos et fonctionnement des organes

Il existe six classes de mutations :

- I : Pas de protéine
- II : ARN non stable
- III : Défaut régulation du canal
- IV : Défaut de conductance du canal
- V : Diminution quantité de CFTR
- VI : Diminution stabilité du canal



- 1) Transcription de CFTR en ARNm
- 2) Traduction de CFTR dans cytoplasme puis maturation dans le réticulum endoplasmique et Golgi
- 3) Insertion à la membrane plasmique. Le canal chlorure s'ouvre grâce à de l'ATP.

LA MUCOVISCIDOSE

3

ATTEINTES



ATTEINTE AU NIVEAU OTO-RHINO-LARYNX

ATTEINTES PULMONAIRES

ATTEINTES GASTRO-INTESTINALES

ATTEINTES OSSEUSES

ATTEINTES SUR LA FERTILITE

LA MUCOVISCIDOSE

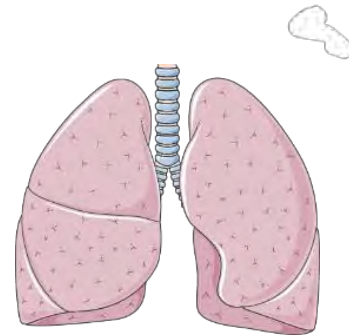
4

Pulmonaire

- Déshydratation du mucus viscosité
- pH clairance ciliaire immunité
- Favorise les infections et inflammation
- Fibrose à long terme Défaillance respiratoire

Symptomatologie : Toux chronique, dyspnée

- Traitements associés à des séances de kinésithérapie



5

Traitements Pulmonaire

DCI	Posologie	A Savoir
Corticoïdes et Beta-2-mimétiques inhalés		
Beta-2-mimétiques		Coordination main-bouche Effet Beta 1 par manque de sélectivité (tachycardie, HTA, hyperglycémie, hypokaliémie)
Corticoïdes inhalés		Candidose bucco-pharyngée
Clairance des voies respiratoires		
Sérum salé hypertonique	Au besoin	Dès que l'hydratation est nécessaire
Dornase	1 ampoule 1 fois/jour (max 2/j)	Aucune interaction avec les autres substances inhalées
N-acétylcystéine	3 à 6 sachets de 200 mg/jour	Possède un effet laxatif également recherché
Antibiotique à visée immunomodulatrice et anti-inflammatoire		
Azithromycine	3/semaine par cure de 6 à 12 mois	Troubles hépato-biliaires Ototoxicité

6

Traitements Pulmonaire

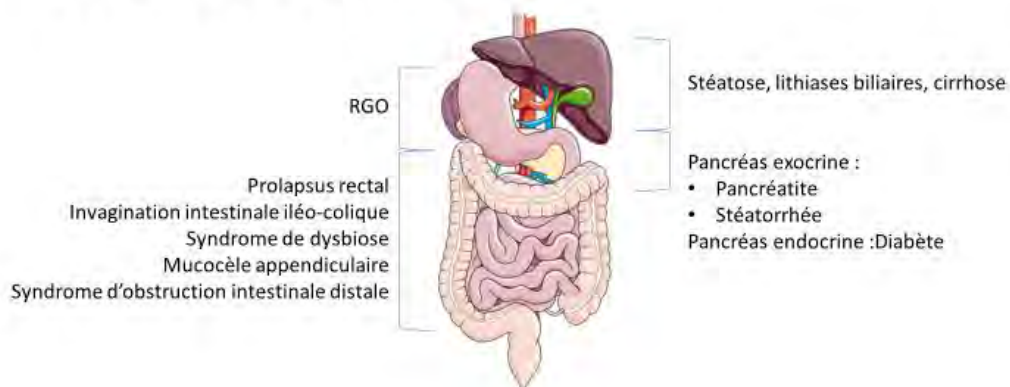
LA MUCOVISCIDOSE

DCI	Posologie	A Savoir
Antibiotiques anti Pseudomonas aeruginosa		
Antibiotiques de la primo-colonisation		
B-lactamines + aminoside		
Traitement de l'infection chronique : bithérapie selon l'historique des antibiothérapies ayant entraîné une amélioration clinique + antibiothérapie inhalée (2 des antibiotiques ci -dessous à alterner 1 mois /2)		
Tobramycine	1 dose toutes les 12h par cycle de 28 jours	Néphrotoxicité Ototoxicité
Colistine	1 à 2 MUI 2 à 3 fois/jours	Mise en garde bronchospasme Prudence avec les médicaments néphrotoxiques et neurotoxiques
Aztréonam	75 mg 3 fois / jours en cycle de 28 jours en alternance avec la Tobramycine	Prise d'un bronchodilatateur longue durée d'action avant l'inhalation Pas d'allergie croisée avec les autres b-lactamines
Antibiotiques anti Staphylococcus aureus		
Amoxicilline + ac.clavulanique, Sulfaméthoxazole + Triméthoprime , Ac. Fucidique, Rifampicine, Cyclines, Linézolide, Ciprofloxacine		

7

Gastro-intestinal

LA MUCOVISCIDOSE



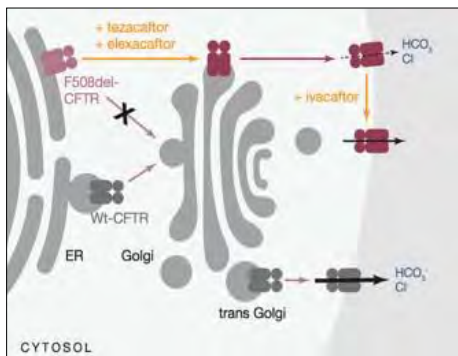
8

Gastro-intestinal

LA MUCOVISCIDOSE

DCI	Posologie	A Savoir
RGO		
Inhibiteurs pompe à protons	Posologie usuelle	
Insuffisance pancréatique sécrétoire exocrine obstruction et dénutrition		
Extraits pancréatiques	500 U/kg/repas	Gélule peut être ouverte
Supplémentation en vitamines +/- nutriments et NaCl		Le plus souvent sous forme de CNO +/- vit ADEK Gélules de sel en préparation magistrale
Insuffisance pancréatique sécrétoire endocrine : diabète		
Principalement l'insuline		Hypoglycémie/ hypokaliémie/ lipodystrophie
Obstruction hépatique intestinale		
Acide ursodésoxycolique	Dose max 20 mg/kg/jour	
Obstruction Intestinale Distale / Constipation		
Laxatifs osmotiques (polyéthylène glycol)	Maximum 8 / jour	Une bonne hydratation est nécessaire pour un effet optimum

TRAITEMENTS SPECIFIQUES



- Ivacaftor (Kalydeco®) est un potentialisateur de l'ouverture de CFTR
- Lumacaftor, Tézacaftor et Eléxacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR

DCI	Association	A Savoir
Ivacaftor (Kalydeco®)		2 fois / jours
Tézacaftor + Ivacaftor (Symkevi®)	Ivacaftor (Kalydeco®)	En cas d'oubli : < 6 heures : prise immédiate > 6 heures saut de la prise oubliée sauf pour la prise du matin du Kalydeco® qui doit être prise immédiatement et saut de la prise du soir
Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®)	Ivacaftor (Kalydeco®)	
Ivacaftor + Tézacaftor + Eléxacaftor (Kaftrio®)	Ivacaftor (Kalydeco®)	

LA MUCOVISCIDOSE

10

NOUVELLES THERAPIES

Effets indésirables communs :

Céphalées, vertiges
 Douleur ORL, congestion, infections ORL,
 rhinopharyngitis
 Douleurs abdominales, diarrhées
 Rash
 Augmentation des transaminases
 Neuropsychiatriques (troubles du sommeil,
 irritabilité)

Pharmacocinétique :

Absorption : avec un repas riche en lipides
 Métabolisation : par CYP3A4 essentiellement

Médicaments Modulateur de CFTR	Ivacaftor	Lumacaftor	Association Ivacaftor / Tezacaftor	Association Tezacaftor / Elexacaftor / Ivacaftor
Antifongiques azolés	Yellow	Red	Red	Red
Clarithromycine	Yellow	Red	Red	Red
Immuno-suppresseurs		Yellow		
Benzodiazépine		Red		
Rifampicine -Rifabutine	Red	Red	Red	Red
Inhibiteurs de la recapture de sérotonine		Yellow		
Corticoïdes		Yellow		
Carbamazépine, Phénitoïne, Phénobarbital	Red	Red	Red	Red
Contraception hormonale		Red		

LA MUCOVISCIDOSE

11

EN RESUME



Atteintes multiples nombreux traitements



Traitements variables en fonction de la sévérité de la maladie



Traitements aux posologies souvent hors AMM pour les antibiotiques



[Plan National de Diagnostic et de Soins de la Mucoviscidose](#)
[Filière Muco-CFTR](#)

12

Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)



Contacter CRCM Régional pour renseignements auprès des infirmières coordinatrices



MISSIONS

Etablir le diagnostic
Mettre en place les thérapeutiques
Coordonner les soins



EQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE

Médecins, Infirmiers, Psychologues,
Kinésithérapeutes, Diététiciens, Pharmaciens



ECHANGES AVEC LES PROFESSIONNELS DE VILLE

13

Quizz

1. Quels sont les organes principalement touchés par la mucoviscidose ?
Poumons, Sphère gastrique (estomac, intestins, pancréas, foie), Sphère ORL, Os, organes reproducteurs
2. Remettez dans l'ordre les traitements inhalés de ces patients?
1)Mucolytiques 2)Corticoïdes 3)Antibiotiques
3. Les traitements sont-ils identiques pour tous les patients touchés par la mucoviscidose ?**Non, il existe plusieurs niveaux d'atteinte pour la mucoviscidose**
4. Quelle est la principale interaction retrouvée avec les modulateurs du CYP3A4 ?
Interaction avec les nouvelles thérapeutiques «CAFTOR »

15

LA MUCOVISCIDOSE

+



o



.



MERCI

SEMBRES Julie
Thèse dirigée par GANDIA Peggy

ANNEXE

MÉDICAMENTS POSSÉDANT UNE AMM POUR LA NÉBULISATION ET DÉLIVRÉS EN OFFICINE

Principe actif spécialité	Prescription	Type d'appareil préconisé ¹	Dilution	Conseils	Mélanges possibles (Avec nébuliseur pneumatique uniquement)
BRONCHODILATEURS					
Ipratropium bromure Atrovent	Pneumologue ² ou pédiatre	Pneumatique ou ultra-sonique	Si besoin avec du sérum physiologique (atteindre 4-5 ml)	Port de lunettes si risque de glaucome par fermeture d'angle	Terbutaline Salbutamol Budésonide ³
Terbutaline sulfate Bricanyl	Pneumologue ² ou pédiatre	Pneumatique ou ultra-sonique	Si besoin avec du sérum physiologique (atteindre 4-5 ml)	Dose entamée à utiliser dans les 24 h	Ipratropium Budésonide ³
Salbutamol Ventoline	Pneumologue ² ou pédiatre	Pneumatique ou ultra-sonique	Si besoin avec du sérum physiologique (atteindre 4-5 ml)	A utiliser immédiatement après ouverture	Ipratropium Budésonide ³
ANTI-INFLAMMATOIRES					
Béclométasone dipropionate Béclospine	Tout prescripteur	Tous sauf ultrasonique	Si besoin avec du sérum physiologique	Se rincer la bouche après utilisation (ou le visage si utilisation de masque)	Aucun mélange validé
Budésonide Pulmicort	Tout prescripteur	Pneumatique	Si besoin avec du sérum physiologique (atteindre 2-4 ml)	Se rincer la bouche après utilisation (ou le visage si utilisation de masque)	Terbutaline ³ Salbutamol ³ Ipratropium ³
Cromogliclate de sodium Lomudal	Tout prescripteur	Pneumatique ou ultrasonique	Si besoin avec du sérum physiologique (atteindre 2-4 ml)	Dose entamée à utiliser dans les 12 heures	Aucun mélange validé
ANTIBIOTIQUES					
Colistiméthate sodique Colimycine	Prescription initiale hospitalière tous les 6 mois	Pneumatique spécifique avec nébuliseur type Pari LC Star ou similaire	Si besoin avec du sérum physiologique (atteindre 4 ml)	Spécificité du matériel A utiliser immédiatement après ouverture	Pas de mélange
Tobramycine Tobi	Prescription initiale hospitalière tous les 6 mois	Pneumatique spécifique avec nébuliseur type Pari LC Plus ou similaire	Ne pas diluer	Conserver les ampoules avant ouverture entre 2 et 8 °C Spécificité du matériel	Pas de mélange
ANTI-INFECTIEUX					
Pentamidine diisopentionate Pentacarinat	Tout prescripteur	Appareil spécifique (MMAD ≤ 2 µm)	Avec 6 ml d'eau pour préparation injectable Jamais de sérum physiologique	Faire une inhalation préalable avec un bêta-2 mimétique à action rapide	Pas de mélange
MUCOLYTIQUE					
Dornase α Pulmozyme	Prescription initiale hospitalière tous les 6 mois	Pneumatique	Ne pas diluer	Conservation entre 2 et 8 °C Inhalation le matin jamais au coucher	Pas de mélange
DÉCONGESTIONNANT					
HE de Niaouli Goménol soluble	Tout prescripteur (NR)	Pneumatique ou ultrasonique	Si besoin avec du sérum physiologique	Présence de dérivés terpéniques à tenir compte si antécédent d'épilepsie	Pas de mélange

BIBLIOGRAPHIE

1. Fichou Y, Génin E, Le Maréchal C, Audrézet MP, Scotet V, Férec C. Estimating the age of CFTR mutations predominantly found in Brittany (Western France). *J Cyst Fibros*. 1 mars 2008;7(2):168-73.
2. About Cystic Fibrosis | Cystic Fibrosis Foundation [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis>
3. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. juill 2015;46(1):133-41.
4. registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf
5. Frontiers | CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00275/full#F3>
6. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models Exp Med*. 2021;4(3):220-32.
7. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment - PubMed [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441669/>
8. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 27 avr 2017;15:84.
9. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology - ScienceDirect [Internet]. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272523107000251>
10. Boeck KD, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 1 juill 2006;61(7):627-35.
11. Dépistage de la mucoviscidose et conseil génétique [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage>
12. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 1 févr 2017;181:S4-S15.e1.
13. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr*. 1 avr 1998;132(4):589-95.
14. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Médicale*. 1 juin 2017;46(6, Part 2):e97-108.
15. Munck A, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : stratégie et résultats nationaux. *Arch Pédiatrie*. juin 2008;15:S1-6.

16. Scotet V, Verlingue C, Audrézet MP, Codet JP, Moineau MP, Catheline M, et al. Apport de la biologie moléculaire au dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 janv 2000;15(1):7-13.
17. Parad RB, Comeau AM. Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. *J Pediatr.* 1 sept 2005;147(3, Supplement):S78-82.
18. Ren CL, Fink AK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, et al. Outcomes of Infants With Indeterminate Diagnosis Detected by Cystic Fibrosis Newborn Screening. *Pediatrics.* 1 juin 2015;135(6):e1386-92.
19. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mai 2008;7(3):179-96.
20. Duperrex O, Berclaz PY, Bertrand D, Lacroix JS, Pochon N, Belli D, et al. A new device for in vivo measurement of nasal transepithelial potential difference in cystic fibrosis patients and normal subjects. *Eur Respir J.* juill 1997;10(7):1631-6.
21. Différence de potentiel nasal transépithélial et mucoviscidose - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/10522829/>
22. Paterlini Bréchet P, Mouawia H, Saker A. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 1 janv 2011;18(1):111-8.
23. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* 1 févr 2017;181:S52-S57.e2.
24. Cystic Fibrosis Since 1938 [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.200505-840OE>
25. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
26. Cui X, Wu X, Li Q, Jing X. Mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in males with congenital bilateral absence of the vas deferens: Reproductive implications and genetic counseling (Review). *Mol Med Rep.* 1 nov 2020;22(5):3587-96.
27. Becq F. [CFTR and transepithelial ionic transport abnormalities in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr.* 1 sept 2003;10 Suppl 2:325s-32s.
28. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. *Science.* 8 sept 1989;245(4922):1073-80.
29. Mp A, Rj G, S T, Dw S, S P, Rc M, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science [Internet].* 7 déc 1991 [cité 13 oct 2022];253(5016). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1712984/>
30. Bear CE, Li C, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjee Singh M, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell.* févr 1992;68(4):809-18.

31. Welcome to CFTR2 | CFTR2 [Internet]. [cité 11 févr 2023]. Disponible sur: <https://cftr2.org/>
32. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 19 nov 2016;388(10059):2519-31.
33. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr*. 1 nov 1995;127(5):705-10.
34. Cystic fibrosis: Relationship between clinical status and F508 deletion - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347605804901>
35. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 17 mai 2003;361(9370):1671-6.
36. Ideozu JE, Zhang X, McColley S, Levy H. Transcriptome Profiling and Molecular Therapeutic Advances in Cystic Fibrosis: Recent Insights. *Genes*. mars 2019;10(3):180.
37. Kreda SM, Mall M, Mengos A, Rochelle L, Yankaskas J, Riordan JR, et al. Characterization of Wild-Type and Δ F508 Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator in Human Respiratory Epithelia. *Mol Biol Cell*. mai 2005;16(5):2154-67.
38. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, Murriss-Espin M, et al. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 1 mars 2021;20(2):220-7.
39. Kälin N, Claaß A, Sommer M, Puchelle E, Tümmler B. Δ F508 CFTR protein expression in tissues from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 15 mai 1999;103(10):1379-89.
40. Corvol H, Flamant C, Vallet C, Clement A, Brouard J. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 2006;13(1):57-63.
41. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. nov 2008;14(6):559-66.
42. Gabolde M, Guilloud-Bataille M, Feingold J, Besmond C. Association of variant alleles of mannose binding lectin with severity of pulmonary disease in cystic fibrosis: cohort study. *BMJ*. 30 oct 1999;319(7218):1166-7.
43. Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Høiby N, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 15 août 1999;104(4):431-7.
44. Grasmann H, Michler E, Wallot M, Ratjen F. Decreased concentration of exhaled nitric oxide (NO) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(3):173-7.
45. Ohno I, Lea RG, Flanders KC, Clark DA, Banwatt D, Dolovich J, et al. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1). *J Clin Invest*. 1 mai 1992;89(5):1662-8.
46. Arkwright PD, Laurie S, Super M, Pravica V, Schwarz MJ, Webb AK, et al. TGF- β 1 genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1 juin 2000;55(6):459-62.

47. Schürmann M. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms in Patients with Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Pharmacogenomics*. 1 août 2003;3(4):233-43.
48. Chmiel JF, Konstan MW, Saadane A, Krenicky JE, Lester Kirchner H, Berger M. Prolonged Inflammatory Response to Acute Pseudomonas Challenge in Interleukin-10 Knockout Mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2002;165(8):1176-81.
49. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. sept 1995;13(3):257-61.
50. Aron Y, Polla BS, Bienvenu T, Dall'ava J, Dusser D, Hubert D. HLA Class II Polymorphism in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 1999;159(5):1464-8.
51. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R, Polla BS, Dusser D, Lockhart A, et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(7):821-8.
52. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 1995;151(4):1075-82.
53. Flamant C, Henrion-Caude A, Boëlle PY, Brémont F, Brouard J, Delaisi B, et al. Glutathione-S-transferase M1, M3, P1 and T1 polymorphisms and severity of lung disease in children with cystic fibrosis. *Pharmacogenet Genomics*. mai 2004;14(5):295-301.
54. Henrion-Caude A, Flamant C, Roussey M, Housset C, Flahault A, Fryer AA, et al. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. *Hepatology*. 1 oct 2002;36(4):913-7.
55. Fonseca C, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. *Pharmacol Res*. 1 déc 2020;162:105267.
56. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):351-62.
57. Inflammation in cystic fibrosis: An update - Roesch - 2018 - Pediatric Pulmonology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24129>
58. Antunovic SS, Lukac M, Vujovic D. Longitudinal Cystic Fibrosis Care. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(1):86-97.
59. Ebbing R, Robertson C. Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenza in Cystic Fibrosis: 15 Years Experience. *J Med Microbiol Diagn*. 1 janv 2015;5.
60. Cardines R, Giufrè M, Pompilio A, Fiscarelli E, Ricciotti G, Bonaventura GD, et al. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: Antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. *Int J Med Microbiol*. 1 janv 2012;302(1):45-52.
61. MS_1990_9_886.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4255/MS_1990_9_886.pdf?sequence=1&isAllowed=y

62. Coolen-Allou N, Burgel PR. Mycobactéries non tuberculeuses et mucoviscidose. *J Anti-Infect.* 1 mars 2012;14(1):35-41.
63. Le Bourgeois M, Sermet-Gaudelus I, Catherinot E, Gaillard JL. Mycobactéries atypiques et mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 1 août 2005;12:S117-21.
64. Cimon B, Chabasse D, Bouchara JP. Rôle des champignons dans la pathologie respiratoire au cours de la mucoviscidose. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2007;2007(397):59-65.
65. Carsin A, Romain T, Ranque S, Reynaud-Gaubert M, Dubus JC, Mège JL, et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy.* 2017;72(11):1632-42.
66. Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K, Gunaratnam C, O'Neill SJ, McElvaney NG. Sputum *Candida albicans* Presages FEV1 Decline and Hospital-Treated Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Chest.* 1 nov 2010;138(5):1186-95.
67. Gileles-Hillel A, Shoseyov D, Polacheck I, Korem M, Kerem E, Cohen-Cymerknoh M. Association of chronic *Candida albicans* respiratory infection with a more severe lung disease in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(11):1082-9.
68. Lafoeste H, Regard L, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Complications aiguës respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev Pneumol Clin.* oct 2018;74(5):267-78.
69. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut.* 1 août 2007;56(8):1153-63.
70. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 nov 2017;16:S32-9.
71. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. *Gastroentérologie Clin Biol.* déc 2005;29(12):1279-85.
72. Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, et al. Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adult cystic fibrosis. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2015;32(6):566-85.
73. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1 janv 2006;20(3):531-46.
74. FMC-HGE [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Insuffisance pancréatique exocrine : diagnostique et prise en charge. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/insuffisance-pancreatique-exocrine-diagnostique-et-prise-en-charge/>
75. Barrio R. Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol.* avr 2015;172(4):R131-141.
76. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Przegląd Gastroenterol.* 2014;9(3):136-41.
77. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* janv 2020;8(1):65-124.

78. Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Curr Opin Pulm Med.* nov 2010;16(6):516-622.
79. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on Cystic Fibrosis-Related Bone Disease: A Special Focus on Children. *Paediatr Respir Rev.* 1 sept 2009;10(3):134-42.
80. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB, Marcus R. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med.* 1 janv 1994;96(1):27-34.
81. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 1 janv 2010;86(1):1-7.
82. Shead EF, Haworth CS, Barker H, Bilton D, Compston JE. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 mars 2010;9(2):93-8.
83. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax.* 1 sept 2000;55(9):798-804.
84. Velard F, Delion M, Le Henaff C, Guillaume C, Gangloff S, Jacquot J, et al. Cystic Fibrosis and Bone Disease: Defective Osteoblast Maturation with the F508del Mutation in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2014;189(6):746-8.
85. Le Henaff C, Faria Da Cunha M, Hatton A, Tondelier D, Marty C, Collet C, et al. Genetic deletion of keratin 8 corrects the altered bone formation and osteopenia in a mouse model of cystic fibrosis. *Hum Mol Genet.* 1 avr 2016;25(7):1281-93.
86. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noël LH, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mai 2009;4(5):921-8.
87. Lefaucheur C, Nochy D, Amrein C, Chevalier P, Guillemain R, Cherif M, et al. Renal histopathological lesions after lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2008;8(9):1901-10.
88. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2011;184(10):1147-52.
89. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 juill 2013;12(4):309-17.
90. Lacarrière C, Conquy S, Courtin E, Turret F, Grenet D, Hubert D. Prévalence de l'incontinence urinaire (IU) chez les patientes atteintes de mucoviscidose. *Kinésithérapie Rev.* 1 nov 2014;14(155):37.
91. Bernstein ML, McCusker MM, Grant-Kels JM. Cutaneous Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(2):150-7.
92. Gysin C, Alothman G a., Papsin B c. Sinonasal disease in cystic fibrosis: Clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(6):481-9.

93. Weber SAT, Iyomasa RM, Corrêa C de C, Florentino WNM, Ferrari GF. Nasal polyposis in cystic fibrosis: follow-up of children and adolescents for a 3-year period☆. *Braz J Otorhinolaryngol*. déc 2017;83:677-82.
94. Yung MW, Gould J, Upton GJG. Nasal Polyposis in Children with Cystic Fibrosis: A Long-Term Follow-up Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1 déc 2002;111(12):1081-6.
95. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 1 sept 2008;9(3):213-9.
96. Umetsu DT, Moss RB, Lewiston NJ, King VV. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *The Lancet*. 5 mai 1990;335(8697):1077-8.
97. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. juin 2013;25(3):167-72.
98. Holsclaw DS, Perlmutter AD, Jockin H, Shwachman H. Genital Abnormalities in Male Patients with Cystic Fibrosis. *J Urol*. oct 1971;106(4):568-74.
99. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1 oct 2019;18:S95-104.
100. Verkleij M, Noij L, Hashimoto S, Terheggen-Lagro S, Altenburg J, Haarman E. P208 Anxiety, depression and resilience during COVID-19 in Dutch patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia and their caregivers. *J Cyst Fibros*. 2021;20:S102.
101. Durupt S, Mazur S, Reix P. La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques. *Rev Pneumol Clin*. 1 févr 2016;72(1):77-86.
102. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2006;354(3):229-40.
103. Dubus JC, Ravilly S. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. *Rev Mal Respir*. 1 oct 2008;25(8):989-98.
104. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005 [cité 13 nov 2022];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003428.pub2/abstract>
105. Sanchez I. Place des anticholinergiques dans le traitement de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 1995;2:154s-8s.
106. Coates AL, MacNeish CF, Meisner D, Kelemen S, Thibert R, MacDonald J, et al. The choice of jet nebulizer, nebulizing flow, and addition of albuterol affects the output of tobramycin aerosols. *Chest*. mai 1997;111(5):1206-12.
107. Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cité 13 nov 2022];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001915.pub6/abstract>
108. Ross KR, Chmiel JF, Konstan MW. The Role of Inhaled Corticosteroids in the Management of Cystic Fibrosis. *Pediatr Drugs*. 1 avr 2009;11(2):101-13.

109. Aminoglycosides | Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e | AccessPharmacy | McGraw Hill Medical [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613§ionid=102163312>
110. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 17 juin 1993;328(24):1740-6.
111. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 7 janv 1999;340(1):23-30.
112. Yu Z, Qin W, Lin J, Fang S, Qiu J. Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance. *BioMed Res Int*. 2015;2015:679109.
113. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother*. juin 1987;19(6):831-8.
114. Bauldoff GS, Nunley DR, Manzetti JD, Dauber JH, Keenan RJ. Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *Transplantation*. 15 sept 1997;64(5):748-52.
115. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet Lond Engl*. 21 sept 1991;338(8769):725-6.
116. Brogden RN, Heel RC. Aztreonam. *Drugs*. 1 févr 1986;31(2):96-130.
117. ResearchGate [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Figure 2: Mechanism of Action of Protein synthesis inhibitor... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-Action-of-Protein-synthesis-inhibitor-Macrolides-Blondeau-2004_fig2_348795928
118. Thériaque [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
119. Maurya R. www.medicoapps.org. 2019 [cité 29 avr 2023]. NEET PG High Yeild & Latest Trending Topic. Disponible sur: <https://medicoapps.org/m-fluoroquinolones/>
120. Oxazolidinones | Concise Medical Knowledge [Internet]. [cité 17 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.lecturio.com/concepts/oxazolidinones/>
121. mode_daction_des_antibiotiques.pdf [Internet]. [cité 5 août 2023]. Disponible sur: http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/boukhalfa_sana/files/mode_daction_des_antibiotiques.pdf
122. Carbapenems - Creative Biolabs [Internet]. [cité 5 août 2023]. Disponible sur: <https://www.creative-biolabs.com/adc/carbapenems.htm>
123. Hawser S, Lociuo S, Islam K. Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents. *Biochem Pharmacol*. 30 mars 2006;71(7):941-8.
124. Janardhanan J, Bouley R, Martínez-Caballero S, Peng Z, Batuecas-Mordillo M, Meisel JE, et al. The Quinazolinone Allosteric Inhibitor of PBP 2a Synergizes with Piperacillin and Tazobactam

against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. mai 2019;63(5):e02637-18.

125. Gangneux JP, Belleguic C, Deneuille E, Chevrier S, Leroy S, Delhaes L, et al. Impact d'un traitement antifongique azolé précoce au cours de la colonisation chronique par *Aspergillus fumigatus* chez les patients atteints de mucoviscidose. J Mycol Médicale. 1 sept 2017;27(3):e20.
126. Hoover W, Britton L, Gardner J, Jackson T, Gutiérrez H. Rapid Onset of Iatrogenic Adrenal Insufficiency in a Patient with Cystic Fibrosis-Related Liver Disease Treated with Inhaled Corticosteroids and a Moderate CYP3A4 Inhibitor. Ann Pharmacother. 28 juin 2011;45:e38.
127. Gilchrist FJ, Cox KJ, Rowe R, Horsley A, Webb AK, Jones AM, et al. Itraconazole and inhaled fluticasone causing hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. juill 2013;12(4):399-402.
128. Albert BB, Jaksic M, Ramirez J, Bors J, Carter P, Cutfield WS, et al. An unusual cause of growth failure in cystic fibrosis: A salutary reminder of the interaction between glucocorticoids and cytochrome P450 inhibiting medication. J Cyst Fibros. juill 2015;14(4):e9-11.
129. Actualités pharmaceutiques - Vol 58 - n° 583 - EM consulte [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/revue/ACTPHA/58/583/table-des-matieres/>
130. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 12 août 2023]. Aérosolthérapie par nébulisation - Le Moniteur des Pharmacies n° 3208 du 20/01/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3208/aerosoltherapie-par-nebulisation.html>
131. utip.pdf [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/06/utip.pdf>
132. VIDAL [Internet]. [cité 12 août 2023]. TADIM. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tadim-54936.html>
133. Oxycare [Internet]. [cité 12 août 2023]. Innospire Elegance | Dispositif d'inhalation de Philips Respironics. Disponible sur: <https://www.oxycare.eu/fr/soins-respiratoires/appareils-inhalation/innospire-elegance-dispositif-d-inhalation-de-philips-respironics/>
134. PARI BOY Pro France - PARI [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://www.pari.com/fr/nos-produits/systemes-de-nebulisation/pari-boy-pro-france-fr/>
135. wpmaster2. Société de Pneumologie de Langue Française. 2023 [cité 3 sept 2023]. Guide ZÉPHIR. Disponible sur: <https://splf.fr/videos-zephir/>
136. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Table: Utilisation d'un aérosol-doseur. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/utilisation-dun-a%C3%A9rosol-doseur>
137. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. [cité 5 août 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>

138. Dilger K, Hohenester S, Winkler-Budenhofer U, Bastiaansen BAJ, Schaap FG, Rust C, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health. *J Hepatol.* juill 2012;57(1):133-40.
139. Mercier JC, Foucaud P. Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 juin 2022;206(6):775-86.
140. VIDAL [Internet]. [cité 6 nov 2022]. KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-cp-pellic-215740.html>
141. VIDAL [Internet]. [cité 6 nov 2022]. KALYDECO 150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html>
142. VIDAL [Internet]. [cité 6 nov 2022]. ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-200-mg-125-mg-cp-pellic-164556.html>
143. VIDAL [Internet]. [cité 6 nov 2022]. SYMKEVI 100 mg/150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/symkevi-100-mg-150-mg-cp-pellic-196590.html>
144. Modulateurs de CFTR [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-de-cftr>
145. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Aust Prescr.* août 2021;44(4):137-8.
146. Davis PB, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ivacaftor. *Nat Rev Drug Discov.* 1 mai 2012;11(5):349-51.
147. Hubert D, Fajac I, Munck A, Marguet C, Benichou J, Payen-Champenois C, et al. Étude observationnelle chez des patients atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor en France : efficacité clinique lors de la première analyse intermédiaire de l'étude BRIO. *Rev Mal Respir.* 1 janv 2019;36:A148.
148. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 23 avr 2023]. Kalydeco. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
149. Fiedorczuk K, Chen J. Mechanism of CFTR correction by type I folding correctors. *Cell.* 6 janv 2022;185(1):158-168.e11.
150. Mergiotti M, Murabito A, Prono G, Ghigo A. CFTR Modulator Therapy for Rare CFTR Mutants. *J Respir.* juin 2022;2(2):59-76.
151. Favia M, Gallo C, Guerra L, De Venuto D, Diana A, Polizzi AM, et al. Treatment of Cystic Fibrosis Patients Homozygous for F508del with Lumacaftor-Ivacaftor (Orkambi®) Restores Defective CFTR Channel Function in Circulating Mononuclear Cells. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(7):2398.
152. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 16 juill 2015;373(3):220-31.
153. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs.* août 2016;76(12):1191-201.

154. Mésinè J, Ruffin M, Guillot L, Boëlle PY, Corvol H, on behalf of the French CF Modifier Gene Study Investigators. Factors Predisposing the Response to Lumacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis. *J Pers Med*. févr 2022;12(2):252.
155. Bulloch MN, Hanna C, Giovane R. Lumacaftor/ivacaftor, a novel agent for the treatment of cystic fibrosis patients who are homozygous for the F580del CFTR mutation. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 3 oct 2017;10(10):1055-72.
156. Le Jalu J, Paget J. Evaluation clinique d'un nouveau traitement fondamental (Symkevi®) chez les patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes à fonction résiduelle. 2022.
157. Haigh L, Chadwick HK, Gillgrass L, Pollard K, Shaw N, Watson R, et al. P206 Patient feedback following the introduction of a dedicated 'Symkevi® Initiation Clinic' prior to starting modulator therapy. In Leeds; 2021 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://eprints.whiterose.ac.uk/175150/>
158. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2013-23.
159. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2024-35.
160. Shaughnessy CA, Zeitlin PL, Bratcher PE. Elexacaftor is a CFTR potentiator and acts synergistically with ivacaftor during acute and chronic treatment. *Sci Rep*. 6 oct 2021;11:19810.
161. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A, Zaher A, et al. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus* [Internet]. 3 juill 2021 [cité 23 avr 2023];13(7). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/58184-a-review-of-trikafta-triple-cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator-cftr-modulator-therapy>
162. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 23 nov 2019;394(10212):1940-8.
163. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 25 oct 2018;379(17):1599-611.
164. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 25 oct 2018;379(17):1612-20.
165. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 7 nov 2019;381(19):1809-19.

166. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.202011-4153OC>
167. Martin C, Burnet E, Ronayette-Preira A, de Carli P, Martin J, Delmas L, et al. Patient perspectives following initiation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Respir Med Res*. 1 nov 2021;80:100829.
168. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2012;19:S36-9.
169. L’aventure scientifique des vaccins à ARN messenger – Réalités Biomédicales [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/12/14/laventure-scientifique-des-vaccins-a-arn-messenger/>
170. Fernández CR. CRISPR-Cas9: The Gene Editing Tool Changing the World [Internet]. Labiotech.eu. 2021 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.labiotech.eu/in-depth/crispr-cas9-review-gene-editing-tool/>
171. CNOP [Internet]. [cité 20 août 2023]. Démographie des pharmaciens : Panorama au 1er janvier 2022. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-panorama-au-1er-janvier-2022>
172. Abraham O, LeMay S, Nixon G, Braun A, Decker C, Szela L. Characterizing medication management and the role of pharmacists in caring for people living with cystic fibrosis: A work system approach. *J Am Pharm Assoc*. sept 2021;61(5):547-554.e2.
173. Nazareth D, Walshaw M. Coming of age in cystic fibrosis – transition from paediatric to adult care. *Clin Med*. oct 2013;13(5):482-6.
174. Abraham O, Li JS, Monangai KE, Feathers AM, Weiner D. The pharmacist’s role in supporting people living with cystic fibrosis. *J Am Pharm Assoc*. mai 2018;58(3):246-9.
175. Mooney K, Ryan C, Downey DG. Pharmacists’ perspectives on monitoring adherence to treatment in Cystic Fibrosis. *Int J Clin Pharm*. avr 2016;38(2):296-302.
176. Young DC, Autry E, Zobell JT, Kormelink L, Homa K, Sabadosa KA, et al. Patients and families experience with pharmacist care at cystic fibrosis foundation accredited clinics. *Pediatr Pulmonol*. août 2019;54(8):1216-24.
177. Abraham O, Buechel M, Gay S, Szela L, Decker CA, Braun AT. Using A Work System Framework to Investigate Pharmacists’ Roles in Cystic Fibrosis Management. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2022;27(3):270-6.
178. pnds_2017_vf1.pdf [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
179. E-learning mucoviscidose - Filière Muco CFTR - mucoviscidose [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-formation/e-learning-mucoviscidose>

180. e-Learning - eduMuco - Filière Muco CFTR - mucoviscidose [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-formation/e-learning-mucoviscidose/elearning-edumuco>
181. Les Journées Scientifiques - Filière Muco CFTR - mucoviscidose [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-formation/congres-francais/les-journees-scientifiques>
182. Les Journées Francophones - Filière Muco CFTR - mucoviscidose [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-formation/congres-francais/les-journees-francophones>

EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LA MUCOVISCIDOSE ET LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES APPLIQUEES ET CREATION D'UN OUTIL PEDAGOGIQUE DESTINE AUX PHARMACIENS OFFICINAUX

Auteur : SEMBRES Julie

Directeur de Thèse : GANDIA Peggy

Co-directrice : RECOCHE Isabelle

Lieu de soutenance : Faculté de Pharmacie des Maraîchers

RESUME :

La mucoviscidose est une maladie rare qui atteint environ 7500 personnes en 2022. C'est une maladie aux nombreux aspects souvent méconnus qui touche de nombreux d'organes. Les patients n'expriment pas de la même façon la maladie. Les prescriptions contiennent des traitements symptomatiques et des traitements spécifiques modulateur de la protéine CFTR. L'évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine met en avant un manque de connaissances sur cette pathologie. Ce résultat est en lien avec le peu de formation proposé lors des études universitaires et une absence de formations disponibles durant leur carrière. Une vidéo capsule a été créé afin que les pharmaciens d'officine puissent apprendre rapidement les bases de la maladie ainsi que ses principaux traitements et les interactions fréquentes.

EVALUATION OF PHARMACISTS' KNOWLEDGE ON CYSTIC FIBROSIS AND APPLIED THERAPEUTIC STRATEGIES AND CREATION OF AN EDUCATIONAL VIDEO FOR PHARMACISTS

ABSTRACT :

Cystic fibrosis is a rare disease that will affect around 7,500 people in 2022. It is a disease with many, often unrecognized, aspects, affecting many organs. Not all patients express the disease in the same way. Prescriptions include symptomatic treatments and specific CFTR modulator treatments. An assessment of dispensing pharmacists' knowledge of this disease reveals a lack of knowledge. This finding is linked to the lack of training offered during university studies and the absence of training available during their careers. A video has been created so that dispensing pharmacists can quickly learn the basics of the disease, as well as its main treatments and frequent interactions.

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

MOTS-CLES : Mucoviscidose, Pharmacien, Connaissances, Vidéo

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse,
35 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse