

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2023

THÈSE 2023/TOU3/2060

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Christine Suberbielle

**Bénéfices du KAFTRIO® sur la fonction pulmonaire des enfants
âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose**

11 juillet 2023

Directeur de thèse : Dr David Léger, Vice-doyen de la faculté de Limoges, Maître de conférences en Biochimie à la faculté de Pharmacie de Limoges

Jury :

Présidente : Dr Cécile Arellano, Maître de conférences de chimie thérapeutique à la faculté de Pharmacie de Toulouse

1^{er} assesseur : Dr Philippe Vergnes, Président de la FSPMP, Titulaire d'officine, Muret

2^e assesseur : Dr Barbora Halova-Lajoie, Maître de conférences de chimie pharmaceutique à la faculté de Pharmacie de Toulouse

3^e assesseur : Dr Fatima El-Garah, Maître de conférences de chimie pharmaceutique à la faculté de Pharmacie de Toulouse

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences pharmaceutiques de la Faculté de Santé
au 8 mars 2023

Professeurs Émérites

| | |
|---------------|---------------------------|
| 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 doyens des facultés de Pharmacie de Toulouse et de Limoges

Je tiens à remercier monsieur le doyen de la faculté Toulouse, monsieur Daniel Cussac, d'avoir agréé et rendu possible la soutenance de ma thèse ainsi que monsieur le doyen de la faculté de Limoges, monsieur Bertrand Duroux, de m'avoir ouvert les portes de sa faculté. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

À mon directeur de thèse, Maître de conférences

Je remercie **monsieur David Léger**, vice-doyen de la faculté de Limoges, d'avoir accepté de diriger la thèse d'une « jeune » étudiante. Je vous sais gré de votre investissement, de vos précieux conseils et de vos relectures, toujours dans la bienveillance. Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

À la présidente de mon jury, Maître de conférences

Je remercie **madame Cécile ARELLANO**, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, et d'avoir promptement accepté d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Je vous prie de bien vouloir accepter mes sincères remerciements.

À madame Barbora Halova-Lajoie, Maître de conférences

Je vous remercie d'avoir tout de suite accepté de prendre part à mon jury de thèse. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de mes sincères remerciements.

À monsieur Philippe Vergnes, président du FSPMP, Titulaire d'officine

Je vous suis infiniment reconnaissante pour la confiance que vous avez toujours sue me témoigner et pour vos encouragements à « sauter le pas ». Je vous remercie pour les deux belles années passées au sein de votre officine qui ont été riches d'enseignements et m'ont ouvert les yeux sur ma vocation professionnelle. Merci pour votre fidélité qui me touche infiniment. Il était indispensable pour moi que vous soyez l'un des membres de ce jury, afin de vous témoigner l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À madame Fatima El-Garah, Maître de conférences

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à cette thèse et de me faire l'honneur d'être présente et de juger ce travail. Je vous prie de bien vouloir accepter mes sincères remerciements.

À la pharmacie Jarry-Lacombe

Je tiens tout particulièrement à remercier **Dr Hélène Jarry-Lacombe** pour la gentillesse de son accueil ainsi que pour ses conseils avisés concernant le suivi de patients sous kaftrio®.

Je tiens tout naturellement à remercier **monsieur Frédéric P** pour votre patience et pour votre aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse. Je remercie l'agence de m'avoir accueillie si gentiment, et tout particulièrement **Valérie** pour sa participation active et souriante.

À Nicolas, Adrien et Effy

Mes petits poussins et ma belle petite princesse, je vous dédie tout naturellement cette thèse. Votre amour m'a donné le courage et l'énergie nécessaires à son écriture. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À Jean-Claude

Je te remercie de ton amour au quotidien, d'avoir pris une part active dans cette aventure, de m'avoir épaulée et confortée dans ce choix audacieux. Merci de tout cœur.

À ma Mère

Merci pour l'éducation et les valeurs que tu m'as transmises ; et merci autres membres précieux de ma petite famille **Jean-Claude, Claudine, Gilles**, de m'avoir accompagnée avec amour et bienveillance tout au long de ma vie. Vous m'êtes très chers.

À Éric,

Merci pour les tous les bons moments partagés ensemble et merci d'avoir su me guider vers ce choix judicieux.

À mes Amis de cœur

À **ma Cathou**, ma petite sœur de cœur, je te remercie pour ton indéfectible amitié ainsi que pour tous les bons moments partagés ensemble dans nos innombrables voyages de globe-trotteurs et pour tous ceux à venir, avec comme maîtres-mots : joie et bonne humeur.

À **Marie-Christine**, ma grande sœur de cœur avec qui je partage une complicité de tous les instants, de préférence dans les eaux chaudes, des confidences et de si longues conversations emplies de bienveillance qui nourrissent cette belle amitié. Merci à toi et Merci à notre bel **Emmanuel** d'être toujours à mes côtés.

À **Mirentxu et Pierre**, je vous remercie de votre fidèle et solide amitié, de nos rituels festifs immuables qui ont une grande place dans ma vie, et pour le partage de tous nos grands événements.

À **Paul**, je te remercie de cette belle relation remplie de connivence et de bons petits plats. À refaire absolument.

À **Manon**, ma jumelle de cœur merci pour ta chaleureuse amitié, certes récente mais si évidente, pour ton soutien sans faille, merci de tout mon cœur.

Je tiens également à remercier mes amis **Nathalie** et **Cristel** pour leur soutien sans faille dans un moment délicat, je vous en suis profondément reconnaissante, **Cécile** pour ton implication et ta générosité, merci de tout cœur ; **Valérie** et **Thibaut** pour leur écoute et leur aide inestimable, c'est une véritable chance d'avoir croisé votre chemin ; **Sophie** et **Sébastien** pour vos nombreuses et délicates attentions, notre belle et sincère complicité, votre affection m'est chère ; **Cristina** et **Victor** pour la joie et les rires de tous les moments partagés ensemble, c'est un bonheur de vous connaître ; **Anne**, d'avoir été une agréable compagne de voyage dans un moment « spécial », merci pour ta fidèle et belle amitié ainsi qu' **Agnès** fidèle parmi les fidèles. Je remercie **Pierre** et **Valérie** pour leur soutien ainsi que pour leurs encouragements.

À tous ceux que je n'ai pas nommés et qui sont dans mon cœur.

À Mamie

À Mamie Josée

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

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



Liste des abréviations

| | |
|--------|---|
| ABC | <i>ATP binding cassette</i> |
| ABPA | Aspergillose broncho-pulmonaire allergique |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| ANSM | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| BCG | Bacille Calmette et Guérin |
| BPCO | Bronchopathie chronique obstructive |
| CEPS | Comité économique des produits de santé |
| CFQ-R | Questionnaire respiratoire revisité ou <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-R</i> |
| CFTR | <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> |
| CMI | Concentration minimale inhibitrice |
| CPAM | Caisse primaire d'assurance maladie |
| CPC | Cadre de prescription compassionnelle |
| CRCM | Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose |
| CRMR | Centre de référence des maladies rares |
| CVF | Capacité vitale forcée |
| DCI | Dénomination commune internationale |
| DP | Dossier pharmaceutique |
| ECB | Examen cytobactériologique des crachats |
| ECBC | Examen cytobactériologique des crachats |
| ECG | Électrocardiogramme |
| EMA : | Agence européenne des médicaments |
| ENaC | Canal sodique épithélial |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| HAS : | Haute Autorité de Santé |
| | |
| ICP | Indice de clairance pulmonaire |
| IL-8/ | Interleukine 8 |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| IPS/ | Inhalateurs de poudre sèche |
| IV | Intraveineuse |
| LCL | <i>Lung clearance index</i> |
| MF | Mutation à fonction minimale |
| MUI | Milli-Unité internationale |
| NBD | <i>Nucleotides Binding Domaine</i> |
| PA | <i>Pseudomonas aeruginas</i> |
| PAI | Projet d'accueil individualisé |
| P-gp | P-glycoprotéine |
| PKA | Protéine kinase A |
| RCP | Résumé des caractéristiques du produit |
| RGO | Reflux gastro-œsophagien |
| ROR | Rougeole, oreillons, rubéole |
| SA | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| SAMR | SA méticilline résistante |
| SAMS / | SA méticilline sensible |

| | |
|------|--|
| TIR | Trypsine immunoréactive |
| TMD | Transmembrane Domain |
| VEMS | Volume expiratoire maximal par seconde |

Table des matières

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 18 |
| I. MUCOVISCIDOSE | 20 |
| I.1. Généralités | 20 |
| I.1.1. Définition simple | 20 |
| I.1.2. Épidémiologie | 20 |
| I.1.3. Dépistage-diagnostic (20)..... | 22 |
| I.1.3.1. Test de Guthrie et analyse génétique | 23 |
| I.1.3.2. Le test de la sueur : | 24 |
| I.2. ATTEINTE PULMONAIRE : PHYSIOPATHOLOGIE | 25 |
| I.2.1. Physiologie du poumon normal (26,28)..... | 25 |
| I.2.2. Pathologie du poumon atteint par la mucoviscidose (26, 29)..... | 26 |
| I.2.2.1. Altération de la clairance muco-ciliaire (28) | 26 |
| I.2.2.2. Inflammation (21,31–34) | 27 |
| I.2.3. Signes cliniques (19, 35, 37) | 28 |
| I.2.4. Complications et colonisation (18, 29, 35)..... | 28 |
| I.2.4.1. Complications..... | 28 |
| I.2.4.2. Colonisation (5, 19, 22, 32, 39)..... | 30 |
| A. <i>Haemophilus influenzae</i> | 30 |
| B. <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Pseudomonas aeruginas</i> (45)..... | 31 |
| a. Le SA (39, 47, 48)..... | 31 |
| b. Le PA (5, 25, 31, 52)..... | 31 |
| 1) Les différents stades de colonisation du PA (31, 42, 51)..... | 32 |
| 2) L'impact de l'infection à PA en fonction de l'âge du patient (54) | 32 |
| C. <i>Aspergillus fumigatus</i> (5, 7, 19, 21, 55) | 33 |
| I.2.5. Exploration respiratoire..... | 33 |
| I.3. AUTRES ATTEINTES | 33 |
| I.3.1. Atteintes digestives (58) | 33 |
| I.3.1.1. Le pancréas | 34 |
| I.3.1.2. L'intestin | 34 |
| I.3.1.3. Le reflux gastro-œsophagien | 34 |
| I.3.1.4. Autres atteintes digestives | 34 |
| I.3.1.5. Divers | 34 |
| I.4. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE DE L'ATTEINTE PULMONAIRE DANS LA MUCOVISCIDOSE (2, 18, 29) | 34 |
| I.4.1. Prise en charge de la fonction respiratoire (9, 19, 22, 38)..... | 36 |
| I.4.1.1. La kinésithérapie respiratoire (60,61)..... | 36 |
| I.4.1.2. L'aérosolthérapie (20, 51, 62–65) | 37 |
| A. Les mucolytiques (18)..... | 38 |
| a. Le Pulmozyme® (rhDNAse, Pulmozyme® (20,66)..... | 38 |
| b. Sérum salé hypertonique (69)..... | 38 |
| B. Les bronchodilatateurs (19,70) | 39 |
| a. β2 mimétiques de courte durée (BACA) | 39 |
| b. β2 mimétiques longue durée (BALA) (75,76) | 39 |
| c. Bronchodilatateurs anticholinergiques (33)..... | 40 |
| C. Les anti-inflammatoires (15) | 40 |

| | |
|--|----|
| D. Les antibiotiques par voie inhalée..... | 41 |
| I.4.2. Prise en charge anti-infectieuse par les antibiotiques (2, 19, 78)..... | 41 |
| I.4.2.1. Généralités..... | 41 |
| A. Les différents éléments..... | 42 |
| B. Les contraintes liées à la mucoviscidose..... | 42 |
| I.4.2.2. Traitement de <i>Haemophilus influenzae</i> (20,33)..... | 42 |
| I.4.2.3. Traitement du <i>Staphylococcus aureus</i> (4, 39, 45, 47, 48, 80, 81)..... | 43 |
| A. Traitement de l'infection à SASM..... | 43 |
| B. Traitement de l'infection à SARM et à SA petites colonies (84,85)..... | 44 |
| a. Traitement de l'infection SARM..... | 44 |
| b. Traitement de l'infection à SA « petites colonies » (86)..... | 45 |
| c. Traitement des exacerbations à SA (36,68)..... | 45 |
| C. Traitement de l'infection nosocomiale (39,48)..... | 45 |
| I.4.2.4. Traitement du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20, 49, 52, 76, 78, 82, 87)..... | 45 |
| A. Les différentes voies d'administration (20)..... | 46 |
| a. La voie intra-veineuse..... | 46 |
| 1) Les bêta-lactamines..... | 47 |
| 2) Les aminosides (91,92)..... | 47 |
| b. La voie inhalée (37,54)..... | 47 |
| c. La voie <i>per os</i> (93)..... | 48 |
| B. Les traitements en fonction des différents stades d'évolution..... | 48 |
| a. Traitement de la primo-infection à PA (2, 25, 54)..... | 48 |
| b. Traitement de la phase chronique à PA (25, 31, 45, 46, 90, 97)..... | 50 |
| 1) Traitements des exacerbations (2,9)..... | 50 |
| 2) Traitements des souches résistantes (2)..... | 51 |
| c. Traitements des souches multirésistantes (54,84)..... | 51 |
| d. Les traitements d'entretien (51)..... | 51 |
| e. Projet de vaccin PA (46)..... | 51 |
| I.4.3. Prise en charge de l'inflammation (2, 90, 98)..... | 52 |
| A. Azithromyine (24, 92, 94, 99–103)..... | 52 |
| B. Corticoïde (20)..... | 53 |
| C. Les AINS (101)..... | 53 |
| I.4.4. L'oxygénothérapie..... | 53 |
| I.4.5. La transplantation..... | 53 |
| II. KAFTRIO® et KALYDECO®..... | 54 |
| II.1. Étiologie : du gène à la protéine..... | 54 |
| II.1.1. Mode de transmission..... | 54 |
| II.1.2. Le gène responsable..... | 55 |
| II.1.3. La protéine CFTR (22)..... | 55 |
| II.1.3.1. Structure (22)..... | 56 |
| A. Généralités..... | 56 |
| B. Mécanismes de régulation du canal CFTR..... | 57 |
| II.1.3.2. Fonctionnement..... | 58 |
| II.1.4. Mutations..... | 59 |
| II.1.4.1. La mutation F508 la plus fréquente (22,115)..... | 61 |
| A. Impact sur la physiologie de la protéine (1, 19, 22,108)..... | 61 |
| B. Les impacts sur les fonctions de la protéine (107,109,117)..... | 61 |
| II.2. Le Kaftrio® : premier traitement trithérapie chez les enfants 6 à 11 ans..... | 63 |

| | |
|--|----|
| II.2.1. Généralités (1,32,123)..... | 63 |
| II.2.1.1. Les modulateurs (1,113,121,130)..... | 65 |
| A. Historique (1,109)..... | 65 |
| B. Les modulateurs agissant sur le variant F508del avant le Kaftrio®..... | 66 |
| a. L'Ivacaftor (7,9,135)..... | 66 |
| 1) Indication (137)..... | 66 |
| 2) Essais cliniques concernant la mutation F508del..... | 68 |
| 3) Posologie..... | 68 |
| b. Bithérapie pour les enfants 6-11 ans..... | 68 |
| 1) Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®) associé au Kalydeco® (139)..... | 68 |
| 2) Tezacaftor + Ivacaftor (Symkevi®) associé au Kalydeco® (140)..... | 68 |
| C. Conclusion..... | 69 |
| II.2.1.2. Indication Kaftrio®/Kalydeco® (11,137,141)..... | 69 |
| II.2.1.3. AMM Kaftrio®-Kalydeco® pour les enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation F508del (132,134,136)..... | 70 |
| II.2.1.4. Remboursement du Kalydeco® et Kaftrio® et surveillance (132,136)..... | 72 |
| A. Remboursement..... | 72 |
| B. Surveillance..... | 72 |
| II.2.2. Structure des molécules de la trithérapie et galénique..... | 72 |
| II.2.2.1. Structure des molécules et galénique..... | 72 |
| A. Le potentiateur : Ivacaftor..... | 72 |
| B. Les correcteurs : Elexacaftor et Tezacaftor..... | 73 |
| II.2.2.2. Mode d'administration du Kaftrio® et du Kalydeco® (132,136)..... | 74 |
| II.2.3. Mécanismes d'action de la trithérapie (126,130)..... | 74 |
| II.2.3.1. Le potentiateur Ivacaftor (135)..... | 75 |
| II.2.3.2. Les correcteurs (109)..... | 76 |
| A. Le Tezacaftor (1)..... | 76 |
| B. L'Elexacaftor (1,27,137)..... | 76 |
| C. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (115,123,138–140)..... | 76 |
| II.2.4. Posologie, interactions et précaution d'emploi (145)..... | 77 |
| II.2.4.1. La posologie..... | 77 |
| A. Interactions - Précautions d'emploi (2,113,132,141)..... | 78 |
| a. Les inhibiteurs enzymatiques de CYP3A..... | 78 |
| 1) Les posologies en co-administration avec un inhibiteur modéré de CYP3A..... | 78 |
| 2) La posologie en co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A..... | 79 |
| b. La posologie en co-administration avec un inducteur du CYP3A..... | 79 |
| B. Effets bénéfiques (109)..... | 80 |
| II.2.4.2. Bénéfices selon les essais cliniques..... | 80 |
| A. L'étude Zemanick en association avec le laboratoire Vertex..... | 81 |
| B. L'étude Zurich-Vertex..... | 83 |
| C. Conclusion des essais concernant l'efficacité de l'association Kaftrio®/Kalydeco® (152)..... | 85 |
| a. Effet immédiat..... | 86 |
| b. Effets à 4 semaines et plus (153)..... | 86 |
| II.2.4.3. Bénéfices selon le patient concernant le Kaftrio®/Kalydeco® (159)..... | 89 |
| II.2.4.4. Conclusion (109,147,164–168)..... | 91 |
| II.2.4.5. Préconisations..... | 92 |
| II.2.5. Principaux effets indésirables..... | 93 |

| | |
|---|-----|
| II.2.6. Les perspectives (11,109,152) | 94 |
| III. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES ENFANTS DE 6 A 11 ANS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE..... | 96 |
| III.1. Rôle de suivi et d'écoute (42,173)..... | 96 |
| III.2. Rôle d'information et de prévention (42,173) | 96 |
| III.2.1. Règles d'hygiène et mesures préventives (21,54) | 96 |
| III.2.1.1. Rôle de prévention | 96 |
| III.2.1.2. Prévention de la colonisation bactérienne (7, 21,105)..... | 97 |
| A. <i>Haemophilus influenzae</i> (HI)..... | 97 |
| B. <i>Staphylococcus aureus</i> (SA) :..... | 97 |
| C. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA)..... | 97 |
| D. Règles d'hygiène adaptées (5,21,22,159) | 98 |
| a. Le lavage des mains | 98 |
| b. L'hygiène des aérosols et nébuliseurs (59,65,175,176) | 99 |
| c. L'hygiène de la maison et de l'environnement respiratoire : prévention domestique | 99 |
| d. L'environnement respiratoire | 100 |
| e. Autres :..... | 100 |
| III.2.2. La couverture vaccinale (3, 21, 22, 39) | 101 |
| III.2.3. Conseils pour l'hydratation et un voyage (42,59,180) | 102 |
| III.3. Kaftrio® en officine (141,143,169,181) | 103 |
| III.3.1. Conseils d'administration de Kaftrio® et de Kalydeco® | 103 |
| III.3.2. En cas d'oubli de prise de Kaftrio® et de Kalydeco® | 103 |
| III.3.3. Approvisionnement..... | 104 |
| III.3.4. Déclaration des effets secondaires | 104 |
| Conclusion | 105 |
| Références bibliographiques | 106 |
| Annexes : supports de communication pour les enfants sur le Kaftrio® et le Kalydeco® ... | 117 |

Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Carte de la répartition des prévalences en France pour l'année 2020 (16) | 21 |
| Figure 2 : Nombre d'enfants et d'adultes atteints de mucoviscidose entre 1990 et 2020 | 22 |
| Figure 3 : Circonstances de diagnostic les plus fréquentes (18) | 23 |
| Figure 4 : Algorithme du dépistage de la mucoviscidose | 25 |
| Figure 5 : Représentation schématique du liquide de surface des voies aériennes (29) | 26 |
| Figure 6 : Effets du dysfonctionnement de la protéine CFTR sur la composition du mucus (28)..... | 27 |
| Figure 7 : Scanner pulmonaire d'un enfant atteint de mucoviscidose montrant une dilatation | 28 |
| Figure 8 : Évolution du tableau clinique du patient atteint de mucoviscidose (4) | 29 |
| Figure 9 : Bactéries cliniquement importantes (18) | 30 |
| Figure 10 : Schéma des différentes colonisations du PA (51) | 33 |
| Figure 11 : Évolution de la mucoviscidose, du gène à la destruction des poumons | 35 |
| Figure 12 : Transmission du gène | 54 |
| Figure 13 : Du gène à la protéine (29)..... | 55 |
| Figure 14 : structure générale de la protéine CFTR fonctionnelle (22)..... | 57 |
| Figure 15 : Mécanismes de régulation du canal CFTR(26) | 57 |
| Figure 16 : Modèle transépithélial ionique | 59 |
| Figure 17 : Les 6 classes de mutations de la protéine CFTR..... | 60 |
| Figure 18 : Altération de l'homéostasie chez le patient atteint de mucoviscidose (119) | 62 |
| Figure 19 : Impacts de la mutation F508del..... | 63 |
| Figure 20 : Stratégies thérapeutiques..... | 64 |
| Figure 21 : Structure chimique Ivacaftor | 72 |
| Figure 22 : Kalydeco®, comprimés 75 mg..... | 72 |
| Figure 23 : structures chimiques du Tezacaftor et de l'Elexacaftor | 73 |
| Figure 24 : Boîte de Kaftrio® 56 comprimés..... | 73 |
| Figure 25 : Mécanisme d'action des différents modulateurs (22) | 74 |
| Figure 26 : Mécanisme d'action du Kaftrio®(137) | 75 |
| Figure 27 : Cibles d'action du Kaftrio®(125)..... | 77 |
| Figure 28 : Mode d'action du Kaftrio®(125)..... | 77 |
| Figure 29 : Résultats à semaine 24 de l'essai MALL..... | 85 |
| Figure 30 : Effets cliniques sur la fonction respiratoire de l'Ivacaftor (VX770), du Tezacaftor | 88 |

| | |
|---|----|
| Figure 31 : Amélioration moyenne du VEMS en valeur absolue sous modulateurs | 89 |
| Figure 32 : Amélioration des symptômes respiratoires (147) | 91 |
| Figure 33 : Amélioration du nombre d'épisodes d'exacerbation et des cures d'antibiotiques en IV (147) | 91 |
| Figure 34 : Amélioration du nombre des hospitalisations (147)..... | 91 |
| Figure 35 : Diagramme représentant les réponses sur les effets perçus du Kaftrio®/Kalydeco® | 92 |
| Figure 36 : Nuage de mots relatant les bénéfices ressentis après l'initiation du Kaftrio®/Kalydeco® | 93 |
| Figure 37 : Méthode de désinfection des mains avec de l'eau et du savon | 98 |

Table des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : Âge médian du patient atteint de mucoviscidose 2021 (18)..... | 22 |
| Tableau 2 : Thérapeutiques à visée respiratoires (18) | 37 |
| Tableau 3 : Principales molécules administrées par voie inhalée ayant l'AMM (53)..... | 38 |
| Tableau 4 : Les corticoïdes inhalés en fonction de leur dispositif (28) | 41 |
| Tableau 5 : Principaux antibiotiques anti- <i>staphylococcus aureus</i> (53)..... | 43 |
| Tableau 6 : Les principaux antibiotiques dans le traitement des infections chroniques à PA (53)..... | 46 |
| Tableau 7 : nombre de cure d'antibiotiques en IV par patient en 2021 (18)..... | 46 |
| Tableau 8 : Résumé des données concernant la tobramycine (53) | 50 |
| Tableau 9 : Proportion et âge des patients selon le génotype (18) | 61 |
| Tableau 10 : Les modulateurs disponibles en France en décembre 2022(138)..... | 67 |
| Tableau 11 : Posologie du Symkevi® | 69 |
| Tableau 12 : Posologie du Kafrio® | 73 |
| Tableau 13 : Posologie du Kafrio® et du Kalydeco® | 78 |
| Tableau 14 : Posologie adaptée du Kafrio® et du Kalydeco® aux inhibiteurs modérés du CYP3A | 79 |
| Tableau 15 : posologie adaptée du Kafrio® et du Kalydeco® aux inhibiteurs puissant du CYP3A | 79 |
| Tableau 16 : Posologie adaptée Kafrio® et du Kalydeco en fonction de la classification de <i>Child-Pugh</i> | 80 |
| Tableau 17 : Caractéristiques démographique et clinique des patients en fonction de leur génotype (133)..... | 81 |
| Tableau 18 : Résultats à semaine 24 en fonction du génotype F508del(133) | 83 |
| Tableau 19 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients participants (114) | 84 |
| Tableau 20 : Comparaison de la prise en charge thérapeutique les années 2019 -2020 et 2021 | 87 |
| Tableau 21 : Principaux effets indésirables de Kafrio®/Kalydeco®(171) | 94 |
| Tableau 22 : Survie des différents pathogènes | 97 |
| Tableau 23 : Hygiène de la maison : différent dosage d'eau de Javel | 100 |
| Tableau 24 : Vaccins préconisés pour les enfants atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans (178)..... | 102 |
| Tableau 25 : Tableau de la posologie de Kafrio®/Kalydeco® en cas d'oubli | 104 |

INTRODUCTION

La mucoviscidose est en France dès l'enfance la plus fréquente des maladies génétiques graves à transmission autosomique récessive affectant principalement le système respiratoire et digestif. Elle a pour origine des mutations du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembranaire conductance*) codant la protéine du même nom. Cette protéine transmembranaire régule les transports de chlore et de bicarbonates à la surface des épithélia de muqueuses glandulaires. Les mutations du gène vont altérer la synthèse et le fonctionnement de la protéine et entraînent comme caractéristiques principales la production d'une sueur salée et celle de mucus déshydraté et visqueux ;d'où le nom de la maladie qui dérive de « mucus » et « visqueux » (1,2).

Dès le plus jeune âge, les patients atteints de cette maladie présentent un mucus plus épais principalement localisé au niveau des voies respiratoires induisant des complications infectieuses et des inflammations chroniques qui vont conduire à terme à une insuffisance respiratoire et diminuer l'espérance de vie des malades (3–5).

Cette maladie est évoquée pour la première fois au Moyen Âge par des médecins qui remarquent que les enfants dont la peau a une saveur salée ne vivent pas longtemps. Il faut attendre le XX^e siècle pour connaître une avancée dans la compréhension de la mucoviscidose. Les découvertes fondamentales y sont importantes avec notamment les travaux en 1936 du pédiatre suisse Guido Fanconi qui apportent la première description de la pathologie en établissant une relation entre la dilatation des bronches et la fibrose pancréatique ; ceux de Philip J Howard, de la pédiatre Dorothy H Andersen et de Richard G Hodges qui décrivent l'origine génétique de la mucoviscidose, puis les travaux de Paul di Sant'Agnesse qui permettent un bond spectaculaire du diagnostic de la mucoviscidose par la mise en évidence d'excès de chlorure de sodium dans la sueur des enfants malades et par la détermination de la valeur seuil de chlorure dans ladite sueur. Cette découverte précède d'énormes avancées couronnées par l'identification du gène CFTR responsable de cette pathologie en 1989 qui constitue l'étape essentielle dans l'histoire de la maladie. La recherche de thérapie ciblant la cause peut donc commencer en prenant en considération la particularité du gène CFTR d'avoir une diversité de mutation (6,7).

Jusqu'à l'arrivée des thérapies ciblées, la prise en charge des patients est uniquement symptomatique et connaît un tournant majeur en 2002 avec la généralisation du dépistage néonatal et le développement des centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM). Dès lors, les traitements mis en place sont plus précoces, spécialisés et coordonnés, conduisant à un allongement de l'espérance de vie. Cependant, la vie au quotidien des jeunes patients et de leur famille est toujours très affectée à la fois par la maladie elle-même, par le poids des traitements contraignants (kinésithérapie respiratoire, traitements antibiotiques, traitements inhalés, oxygénothérapie) et par le temps qui y est consacré (8,9).

Depuis 2012, le laboratoire *Vertex* met au point le nouvel arsenal thérapeutique sur lequel reposent les nombreux espoirs et attentes des malades et des associations de patients telles que Vaincre la mucoviscidose et l'association Grégory Lemarchal qui ont joué un rôle majeur dans l'accélération de l'accès à ces traitements en France. Ces molécules innovantes et efficaces appelées « modulateurs » agissent directement sur la protéine CFTR mutée et, en restaurant en partie la conductance de sa fonction canal, normalisent la teneur en chlorure

sudoral et apportent une amélioration considérable sur la fonction respiratoire. Si les premières molécules comme l'Ivacaftor traitent de rares mutations et s'adressent donc à peu de patients, la première trithérapie, Kaftrio® cible la mutation majoritairement présente et concerne donc un grand nombre des patients. Depuis décembre 2022, l'annonce du remboursement à 100 % du Kaftrio® par le ministère de la Santé permet aux enfants âgés de 6 à 11 ans présentant au moins une mutation F508del de bénéficier de l'avancée thérapeutique majeure (3,10,11).

Ce travail a pour but de mettre en lumière la révolution thérapeutique apportée par l'instauration du Kaftrio® sur la fonction respiratoire des enfants âgés de 6 ans à 11 ans et qui, si elle ne permet pas de les guérir, laisse cependant présager d'une véritable évolution de leur qualité et espérance de vie.

Nous allons donc présenter dans une première partie l'impact de la mucoviscidose sur la fonction pulmonaire ainsi que la prise en charge symptomatique qui en découle ; puis dans une seconde partie, après avoir abordé l'origine de la pathologie, du gène à la protéine défectueuse, nous présenterons la nouvelle trithérapie Kaftrio® combinée avec Kalydeco® et nous analyserons son action sur la fonction respiratoire des enfants de 6 à 11 ans éligibles. Les essais cliniques de phase III démontrent son amélioration rapide, durable et particulièrement impressionnante ainsi que la baisse spectaculaire des traitements symptomatiques. Ces études cliniques sont décrites dans cette thèse ainsi que la tolérance et la sécurité de la trithérapie. Une partie est consacrée à l'analyse des ressentis de l'enfant et de ses parents recueillis par l'HAS lors de l'accès précoce du Kaftrio® en mars 2022. Pour terminer, nous verrons brièvement le rôle d'accompagnement et de soutien du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie auprès des jeunes enfants et de leur famille (12).

I. MUCOVISCIDOSE

I.1. Généralités

I.1.1. Définition simple

La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire, caractérisée par l'épaississement des sécrétions muqueuses, provoquant des troubles digestifs et respiratoires (13).

I.1.2. Épidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives létales dans la population caucasienne. Elle est due à des mutations du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), dont la plus fréquente en France est F508del (5).

En France, on recense environ 200 naissances par an d'enfants atteints de mucoviscidose, ce qui donne une prévalence de 1 sur 4500. On note une incidence plus ou moins importante selon les régions (14). En effet, en Bretagne, on trouve 1 enfant malade sur 3000 contre 1 enfant sur 6 à 7000 dans les Midi-Pyrénées, comme l'indique la figure 1. On n'identifie pas de gradient ou d'effets de masse permettant d'expliquer ces différences d'incidences en France.

À l'échelle mondiale, l'incidence de la pathologie est aussi inégale. Les populations d'origine caucasienne européenne et d'Amérique du Nord sont davantage concernées que les populations d'Afrique ou d'Asie notamment (15). Ici non plus, on ne peut toujours pas expliquer ces incidences différentes.

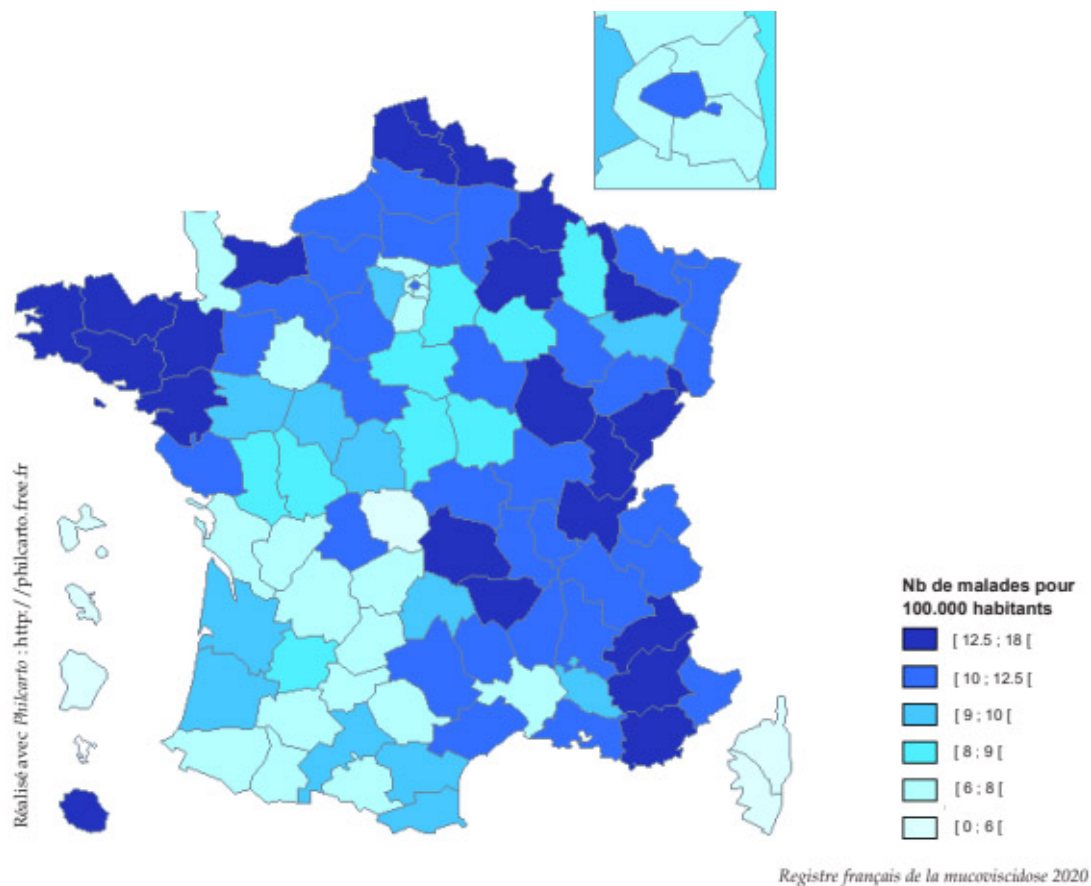


Figure 1 : Carte de la répartition des prévalences en France pour l'année 2020 (16)

En 2021, d'après le Registre français de la mucoviscidose, on compte 7510 patients atteints par cette pathologie dont 38,3 % sont des enfants (17). La mucoviscidose était connue en 1990 pour être une pathologie touchant majoritairement les enfants. Sur la figure 2, on observe une nette progression du nombre d'adultes concernés sur une période de 30 ans et le tableau 1 met en évidence l'augmentation de l'espérance de vie dans des proportions importantes passant de 26,4 ans en 2011 à 42,9 ans en 2021, soit une progression de 61 % (calcul réalisé à partir des données du tableau 1). Ces résultats encourageants sont à mettre au bénéfice de la mise en place concomitante en 2002 du dépistage néonatal et de la création de CRCM, centres dédiés à la prise en charge de la maladie, associée aux nouvelles thérapies ciblant la cause sous-jacente de la pathologie (16).

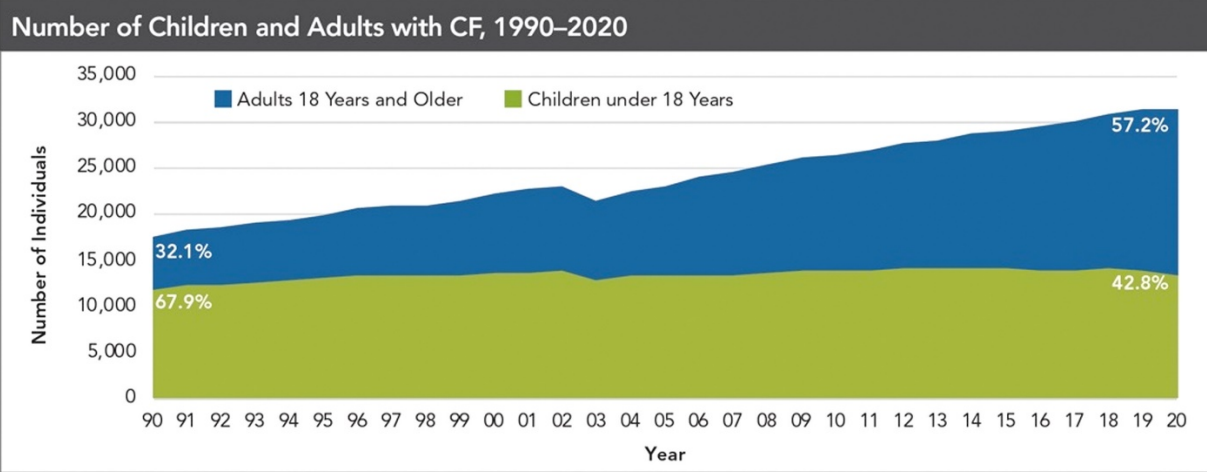


Figure 2 : Nombre d'enfants et d'adultes atteints de mucoviscidose entre 1990 et 2020
 Source : Fondation Cystic Fibrosis

Tableau 1 : Âge médian du patient atteint de mucoviscidose 2021 (18)

| Indicateurs | Années d'enquête | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------|
| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| Patients recensés* | 5966 | 6133 | 6250 | 6429 | 6629 | 6783 | 7075 | 7179 | 7286 | 7379 | 7513 |
| Patients vus dans l'année** | 5954 | 6121 | 6239 | 6415 | 6619 | 6776 | 6932 | 7070 | 7160 | 7216 | 7418 |
| Enfants | 3066 | 3105 | 3084 | 3068 | 3093 | 3078 | 3060 | 3012 | 2968 | 2907 | 2842 (38.3%) |
| Adultes | 2888 | 3016 | 3155 | 3347 | 3526 | 3698 | 3872 | 4058 | 4192 | 4309 | 4576 (61.7%) |
| + de 40 ans | 399 | 452 | 510 | 588 | 670 | 759 | 826 | 911 | 986 | 1055 | 1218 (16.4%) |
| Hommes | 3084 | 3165 | 3223 | 3315 | 3441 | 3546 | 3616 | 3683 | 3739 | 3750 | 3851 (51.9%) |
| Femmes | 2870 | 2956 | 3016 | 3100 | 3178 | 3230 | 3316 | 3387 | 3421 | 3466 | 3567 (48.1%) |
| Age moyen (années) | 19.1 | 19.5 | 20.1 | 20.7 | 21.2 | 21.8 | 22.3 | 22.9 | 23.4 | 23.9 | 24.8 |
| Age médian (années) | 17.4 | 17.8 | 18.2 | 18.9 | 19.3 | 19.9 | 20.3 | 20.9 | 21.3 | 21.9 | 22.8 |
| Age minimum (années) | 0 | 0.1 | 0.1 | 0 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0 |
| Age maximum (années) | 88 | 86.8 | 82.5 | 82.8 | 83.2 | 84.1 | 85.1 | 86.1 | 84.6 | 85.6 | 86.6 |

Registre français de la mucoviscidose 2021

I.1.3. Dépistage-diagnostic (20)

Avant la mise en place du dépistage généralisé, le diagnostic de la mucoviscidose était évoqué devant des signes cliniques respiratoires comme les infections pulmonaires, les bronchites et/ou des signes digestifs tels que l'iléus méconial, des diarrhées graisseuses ou encore devant un retard de croissance. Il était alors confirmé par le test de la sueur, qui constitue l'examen clé pour le diagnostic de la mucoviscidose, et suivi par l'analyse génétique d'éventuelles mutations du gène CFTR (19)

I.1.3.1. Test de Guthrie et analyse génétique

Depuis 2002, un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a été mis en place en France et permet de poser le diagnostic pour plus de 65 % des patients en 2021 (figure 3) (18) selon l'algorithme détaillé en figure 4.

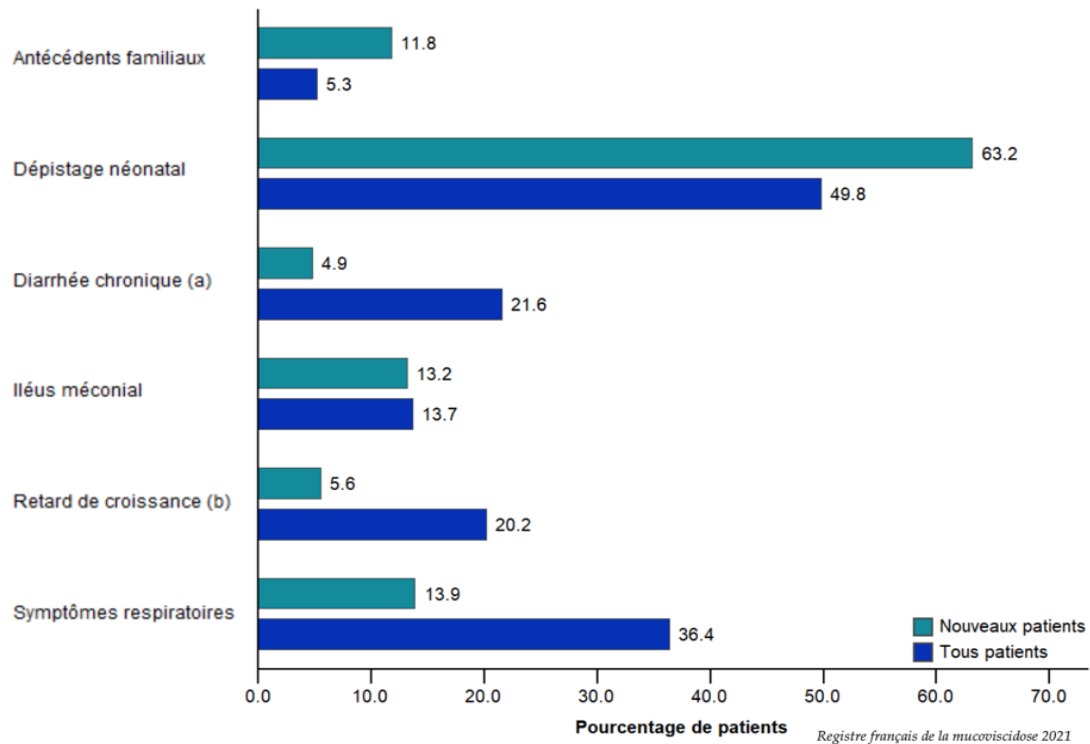


Figure 3 : Circonstances de diagnostic les plus fréquentes (18)

Ce dépistage est basé sur le test de Guthrie qui consiste en un prélèvement de gouttelettes de sang au niveau du talon du nourrisson à son troisième jour de vie.

Le sang ainsi prélevé permet le dosage d'une enzyme pancréatique, la trypsine immunoréactive (TIR). Une valeur anormalement élevée de cette enzyme (supérieure à 65 µg/l) indique une souffrance du pancréas qui est non spécifique de la mucoviscidose. L'examen sera donc complété par une analyse génétique des mutations les plus fréquentes. Pour cela, le consentement éclairé des parents est demandé, car cela touche au patrimoine génétique de la famille (21). L'identification d'au moins un allèle muté du gène CFTR conduit le nouveau-né et ses parents au centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) pour confirmer le diagnostic par le test de la sueur (19,22–24).

Deux possibilités en découlent :

- le test de la sueur est positif et est associé à une ou deux mutations : le nourrisson est diagnostiqué porteur de la maladie ;
- le test de la sueur est négatif et est associé à une mutation : le nourrisson est hétérozygote porteur sain.

En l'absence de mutation retrouvée, le nourrisson ne sera convoqué au CRCM que si un nouveau dosage de TIR prélevé à 3 semaines de vie reste élevé (5). Cependant, ce mode de

dépistage est assez sensible mais peu spécifique (4 enfants sur 5 convoqués au CRCM à la suite d'un dépistage positif n'ont pas la mucoviscidose) et on établit le taux de faux négatifs du dépistage entre 3 et 3,5 %. Ce sont alors les symptômes qui orienteront vers un nouveau dépistage (15).

De plus, la recherche de mutation du gène CFTR porte uniquement sur les 30 mutations les plus courantes, sachant qu'environ 2000 mutations ont été observées. Par conséquent, l'absence de mutation retrouvée à ce stade ne peut exclure définitivement le diagnostic de la mucoviscidose (21).

I.1.3.2. Le test de la sueur :

Le test de la sueur est le test de diagnostic de référence.

C'est l'un des examens les plus sensibles de la médecine (22) : indolore, basé sur la méthode de Gibson et Cooke de 1959, il met en évidence une sécrétion de sueur anormalement riche en équivalents de chlorure de sodium (NaCl) (25).

Les résultats sont exprimés en fonction de la concentration en chlore :

- si elle est inférieure à 30 mmol/l : le test est négatif.
- si elle est comprise entre 30 et 59 mmol/l : le test est douteux. Il faudra alors répéter ultérieurement le test, s'aider des examens de biologie moléculaire, voire réaliser des mesures électrophysiologiques du transport des ions chlorures en centre spécialisé (24).
- si elle est supérieure à 60 mmol/l, le test est positif. Le diagnostic de la mucoviscidose est affirmé après 2 examens validés (5).

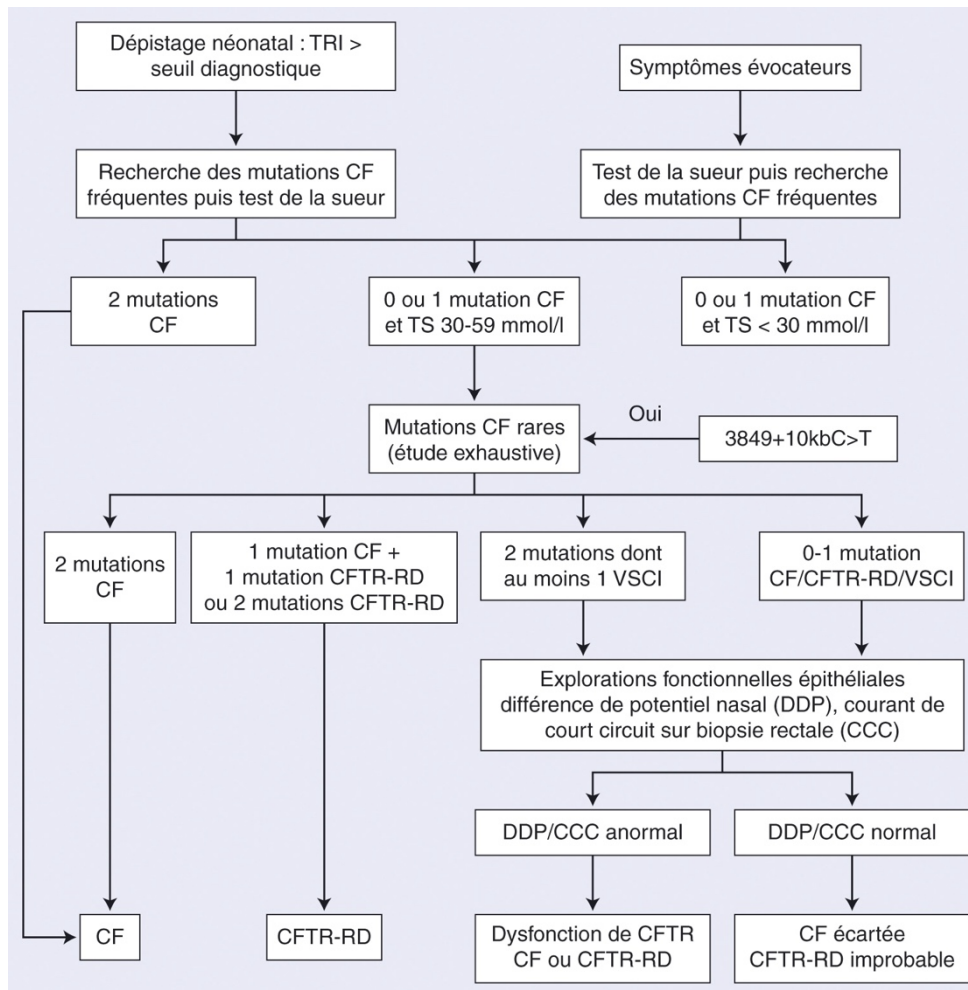


Figure 4 : Algorithme du dépistage de la mucoviscidose

L'annonce du diagnostic au patient et à sa famille est faite par un médecin du CRCM le plus rapidement possible après le résultat du test de la sueur.

Le dépistage néonatal permet une prise en charge précoce, spécifique et individualisée de l'ensemble des manifestations de la mucoviscidose, notamment pulmonaires et digestives, par les CRCM. Il en résulte l'amélioration du pronostic de la mucoviscidose et l'augmentation de l'espérance de vie (5, 22, 26, 27).

I.2. ATTEINTE PULMONAIRE : PHYSIOPATHOLOGIE

I.2.1. Physiologie du poumon normal (26,28).

Il existe au sein du poumon un système de défense qui permet la filtration, la captation et la destruction des particules inhalées. En effet, l'épithélium bronchique est recouvert d'un liquide, l'ASL (*Airway Surface Liquid*). Ce liquide est constitué de deux phases : une phase aqueuse appelée liquide périciliaire - ou PCL - et une phase muqueuse (29). Le liquide périciliaire baigne les cils dont le mouvement permet le déplacement du mucus et par conséquent l'élimination des particules inhalées. L'homéostasie hydrique de cette phase aqueuse est

dépendante de la qualité de la sécrétion hydroélectrolytique des cellules épithéliales et est conditionnée par le transport transépithélial d'ion Cl^- (22).

Cette phase aqueuse est un facteur essentiel de la clairance muco-ciliaire.

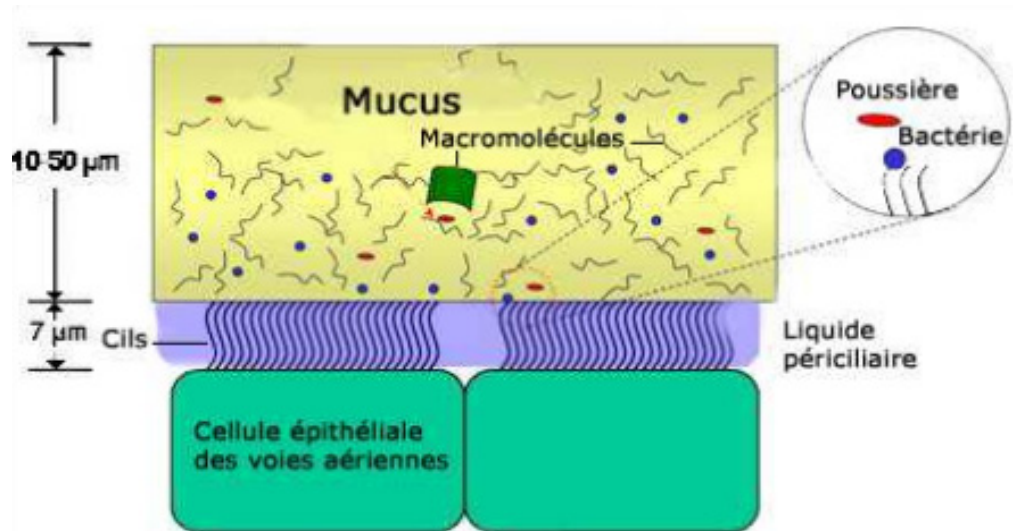


Figure 5 : Représentation schématique du liquide de surface des voies aériennes (29)

I.2.2. Pathologie du poumon atteint par la mucoviscidose (26, 29)

Dans la mucoviscidose, la déficience du canal CFTR provoque un défaut de sécrétion d'ion Cl^- - s'accompagnant d'une réabsorption massive de Na^+ à travers la membrane consécutive à la suractivité des canaux ENaC ainsi qu'à l'absence de sortie passive d'eau.

Nous allons étudier 3 des nombreuses conséquences de l'altération de la protéine CFTR : la clairance muco-ciliaire, l'inflammation et l'impact sur le système immunitaire.

I.2.2.1. Altération de la clairance muco-ciliaire (28)

La déficience de la CFTR provoque une déshydratation du liquide de surface des voies aériennes (26,30), l'augmentation de la phase muqueuse de l'ASL, ainsi que la diminution du liquide périliaire perturbant ainsi les battements de cils et donc le transport du mucus (22).

C'est l'altération de la clairance muco-ciliaire.

De plus, il est à noter un changement qualitatif du mucus avec une accumulation de mucines contenant des débris tels que de l'ADN extracellulaire ou l'élastase des neutrophiles provenant de la mort de cellules inflammatoires dans le mucus (7).

À cette modification de la composition du mucus et de la rhéologie des sécrétions s'associent la déficience des mécanismes impliqués dans la défense immunitaire innée qui est une autre conséquence de l'anomalie de la protéine CFTR (absence conjointe de HCO_3^- et de glutathion). La barrière immunitaire du poumon n'est plus maintenue, favorisant l'implantation et la multiplication des pathogènes. On assiste à l'installation précoce d'une infection rapidement chronique (26, 29, 31).

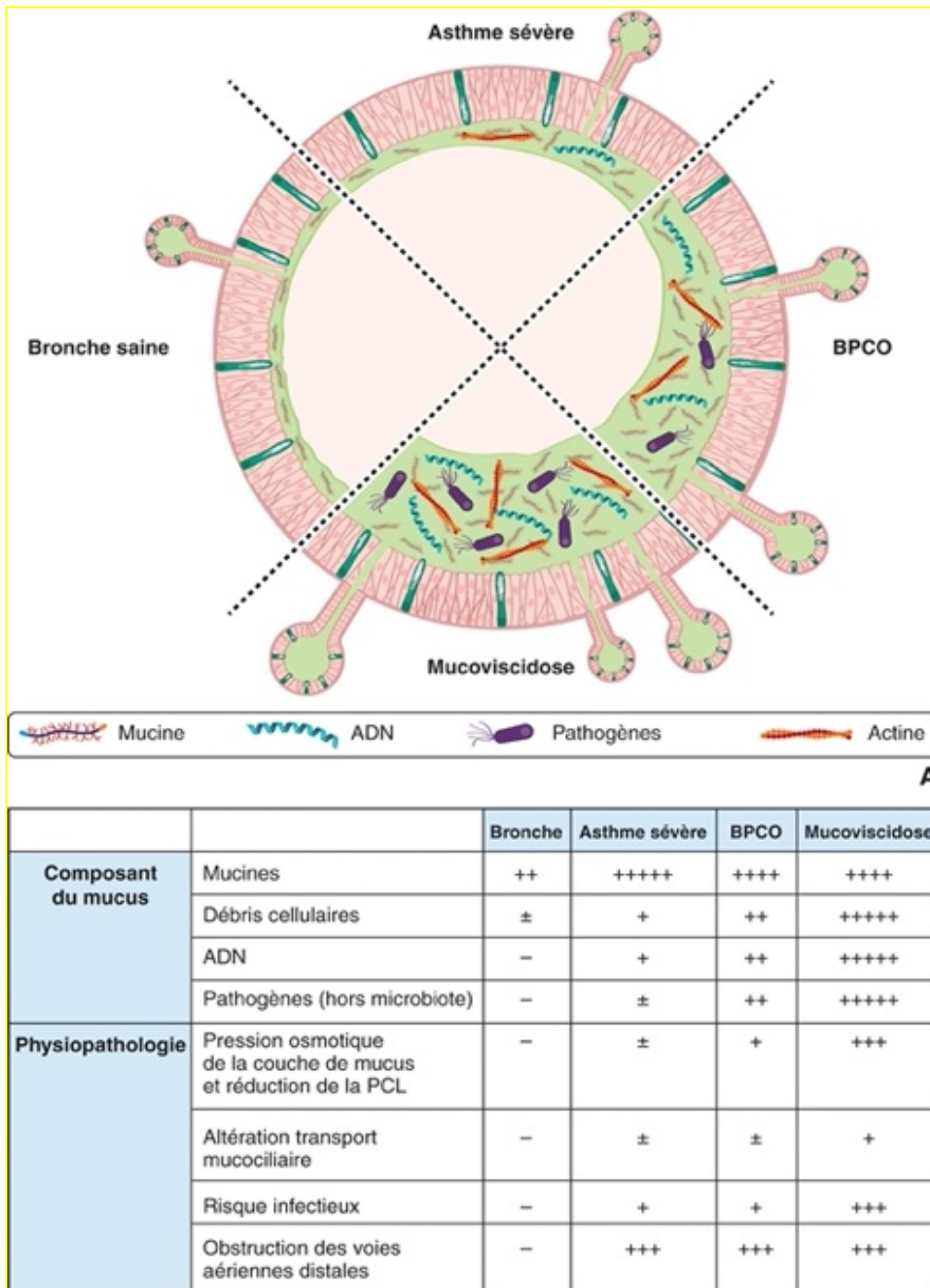


Figure 6 : Effets du dysfonctionnement de la protéine CFTR sur la composition du mucus (28)

I.2.2.2. Inflammation (21,31–34)

Un autre mécanisme impliqué est la composante inflammatoire de la mucoviscidose dont le contrôle est un enjeu majeur (10). De nombreuses études ont démontré que l'inflammation bronchique pourrait précéder l'infection. Une autre conséquence du dysfonctionnement du canal CFTR (27).

Elle est mise en avant de façon précoce dans la maladie et cette inflammation est présente même en dehors des épisodes infectieux (4).

En effet, des marqueurs anti-inflammatoires sont détectés dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) du nourrisson avant l'âge de 4 semaines avec une augmentation des polynucléaires neutrophiles, de l'interleukine 8 et de l'élastase, et ce avant que les cultures ne soient positives (7, 10, 31, 36).

Ces résultats sont en faveur de processus inflammatoires bronchopulmonaires exacerbés. Infection et inflammation entretiennent un cercle vicieux.

D'abord localisé au niveau des voies aériennes périphériques, ce mécanisme « infection-inflammation » gagne les gros troncs bronchiques et s'installe en provoquant la destruction du tissu sain associé à la perte de fonction de l'épithélia.

Cela induit des lésions inflammatoires, notamment de l'épithélium bronchique, déclenchant la fibrose et progressivement, la dégradation de la fonction respiratoire (8).

I.2.3. Signes cliniques (19, 35, 37)

Le tableau clinique est dominé par les symptômes respiratoires qui conditionnent la qualité de vie ainsi que le pronostic vital des patients. (38). Leurs apparitions se manifestent souvent dans l'enfance et concernent plus de 80 % des patients dans leur première année de vie (3, 39, 40).

Ils sont caractérisés par une toux chronique, qui peut être sèche ou grasse, avec un encombrement bronchique pouvant évoluer vers des expectorations purulentes ainsi que vers des bronchiolites asthmatiformes ou récidivantes (3,32). L'enfant naît avec des poumons sains et ces manifestations apparaissent en général dans les premières semaines de vie (2).

I.2.4. Complications et colonisation (18, 29, 35)

I.2.4.1. Complications

Chez l'enfant plus âgé, l'évolution se fait par poussées et se caractérise par la bronchopathie chronique obstructive (BPCO) avec des exacerbations (41). Cette détérioration la plus fréquente est consécutive de l'inflammation de l'épithélium, associée à l'infection résultant de la colonisation bactérienne de l'arbre bronchique (2,22). Elle évolue vers une dilatation bronchique irréversible, ou bronchectasie (31).

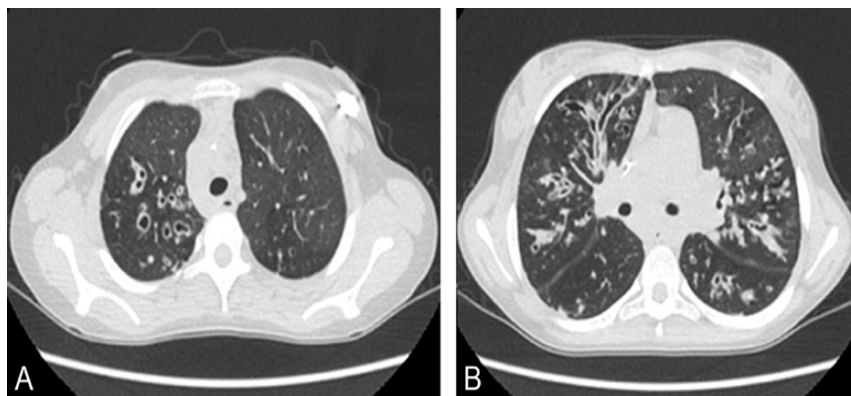


Figure 7 : Scanner pulmonaire d'un enfant atteint de mucoviscidose montrant une dilatation des bronches (20)

Chez l'adulte, l'aggravation de la symptomatologie fonctionnelle est émaillée de complications telles que l'hémoptysie, la distension thoracique majeure avec emphysème, et un risque de pneumothorax (3) qui peuvent engager le pronostic vital (4,26).

L'évolution de la mucoviscidose s'accompagne également de l'altération de l'état général, d'une asthénie majeure, d'un amaigrissement, ainsi que d'une diminution de la tolérance à l'effort et d'une baisse de la VEMS (4, 41, 42).

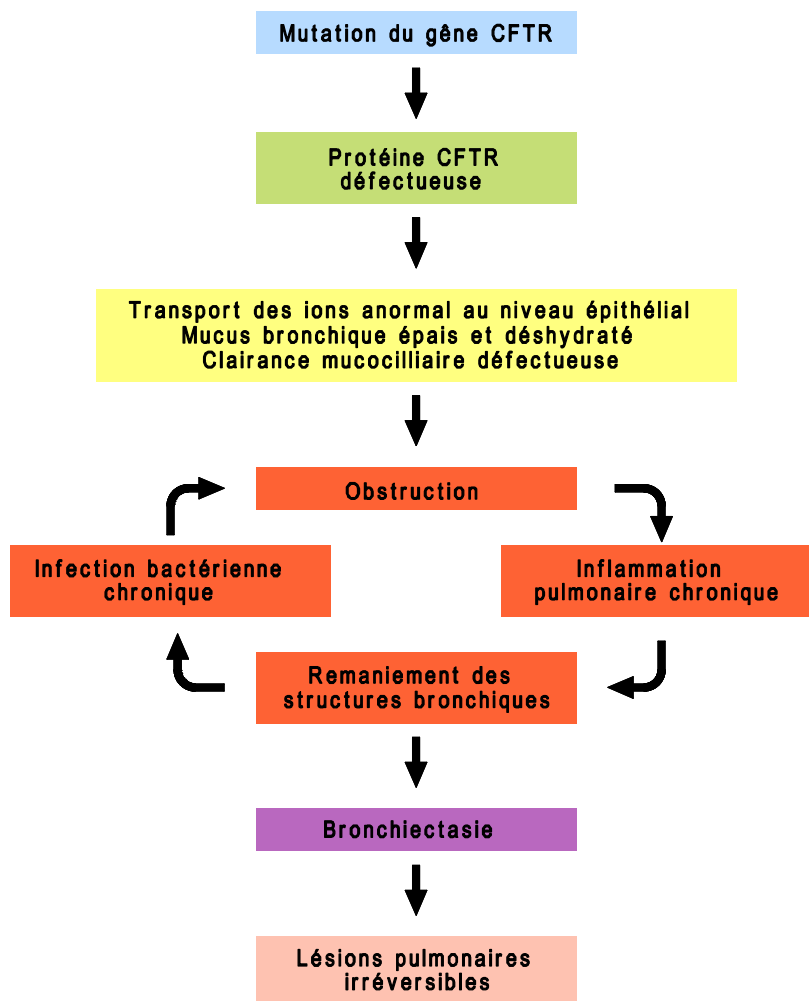


Figure 8 : Évolution du tableau clinique du patient atteint de mucoviscidose (4)

I.2.4.2. Colonisation (5, 19, 22, 32, 39)

Le signe cardinal de la maladie se caractérise par la colonisation bactérienne des sécrétions bronchiques et se manifeste dès les premiers jours de vie. Comme analysé précédemment, l'altération de la clairance muco-ciliaire associée à une déficience des défenses locales favorise l'installation précoce de bactéries, de virus et de mycobactéries. Ces colonisations vont entraîner des infections respiratoires de façon répétée qui évoluent vers la surinfection bronchopulmonaire. Il est donc nécessaire et indispensable de prévenir ces infections dès le plus jeune âge.

L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) démontre la prépondérance de 3 infections bactériennes : infection à *Haemophilus influenzae*, à *Staphylococcus aureus* ainsi qu'à *Pseudomonas aeruginosa*.

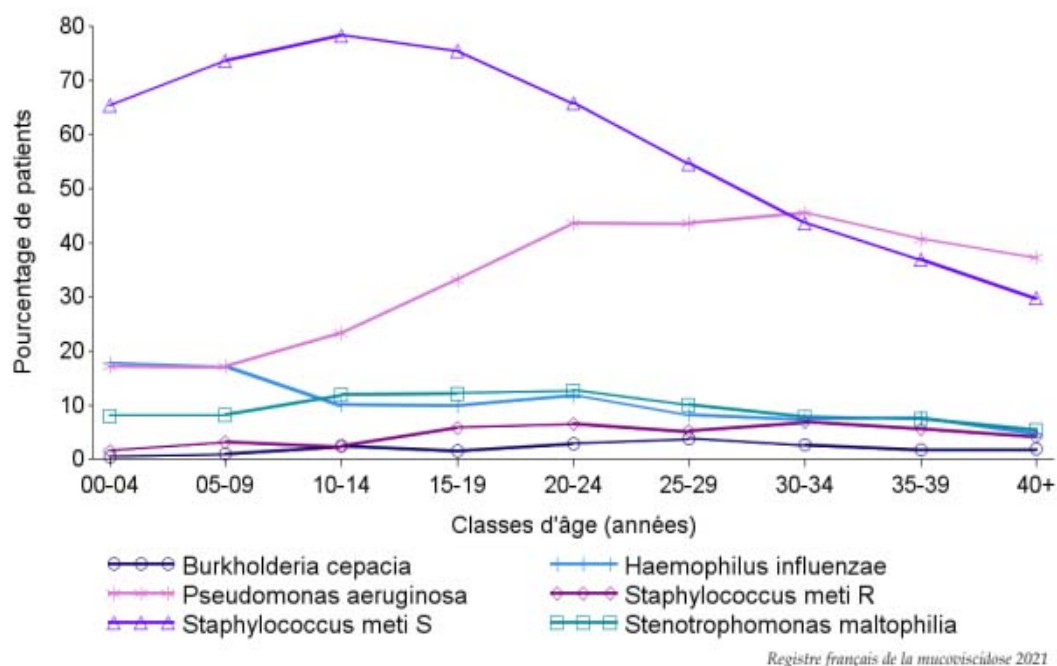


Figure 9 : Bactéries cliniquement importantes (18)

A. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae (HI) est un bacille à Gram négatif présent au niveau des voies aériennes supérieures. C'est une bactérie commensale qui affecte plus particulièrement les enfants dès leur naissance. La contamination se fait par voie rhinopharyngée d'un individu à l'autre (42).

L'infection à HI est sensible aux traitements antibiotiques, car le plus souvent, les souches sont non encapsulées. Elle est moins présente depuis la mise en place de la vaccination. Son action délétère est moindre que celle du SA et du PA et le passage à la colonisation chronique est rare (44).

En 2021, cette bactérie est retrouvée chez environ 18 % de patients entre 0 et 4 ans, puis diminue pour ne représenter qu'environ 1 % vers l'âge de 10 à 14 ans (7,16).

B. *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (45)

Le SA et le PA sont deux bactéries qui, lorsqu'elles coexistent, ont une incidence délétère sur la fonction respiratoire (46). Nous allons donc les étudier *via* ce prisme.

a. Le SA (39, 47, 48)

Le *Staphylococcus aureus* fait partie de la famille des staphylocoques : c'est un cocci à Gram positif. Cette bactérie commensale des muqueuses (fosses nasales, oropharynx, tube digestif) est présente dès le plus jeune âge de l'enfant. La bactérie se transmet par les contacts cutanés ou par voie oropharyngée (42).

En 2021, cette bactérie est retrouvée chez 70 % de patients âgés de 0 à 4 ans, puis ne cesse d'augmenter avec l'âge pour atteindre une valeur d'environ 80 % chez les patients âgés de 10 à 14 ans avant de diminuer à partir de 20 à 24 ans pour atteindre 33 % de patients infectés à l'âge de 40 ans (16).

La bactérie SA est caractérisée par les 3 critères suivants :

1- Le critère de la sensibilité à la méticilline

Le SA est composé de 2 souches :

- la souche SA méticilline sensible (SAMS) retrouvée à hauteur de 90 % des SA chez les patients, 30 % de ces SAMS provoquant une infection chronique en produisant une pénicillinase (7,16).
- la souche SA méticilline résistante (SAMR).

2- Le critère morphologique

Certaines souches de SA, appelées « variants à petites colonies » ou « colonies naines », sont des variants à localisation intracellulaire, les rendant peu sensibles aux défenses de l'hôte et à l'action de certains antibiotiques. L'existence de ces variants, détectée par l'examen bactériologique ECBC, peut expliquer le caractère pérenne de SA au sein des voies bronchiques. Ils sont à croissance lente et résistants au cotrimoxazole.

3- Le critère de coexistence avec le PA

Lorsque les bactéries SA et PA contaminent simultanément le patient, elles rentrent en phase de coexistence. Ce processus favorise la résistance aux antibiotiques et cause la SAMR. Cette cohabitation conduit à des infections plus graves qu'avec la seule présence du SA (23,49). La fonction respiratoire décline plus rapidement et induit une mortalité accélérée (31,50).

Les colonisations à SA et à PA sont concomitantes pour des enfants de 0 à 4 ans dans 28 % des cas (10). En effet, vers l'âge de 15 mois, les anticorps sont détectés alors que les premières cultures positives se trouvent dès l'âge de 21 mois (51).

b. Le PA (5, 25, 31, 52)

Le *Pseudomonas aeruginosa*, également appelé bacille pyocyanique, est un bacille à Gram négatif. La bactérie est un commensal du tube digestif. La contamination est soit indirecte soit interhumaine (42).

La colonisation à PA, qui est le signe cardinal de la maladie, représente un tournant évolutif péjoratif de la mucoviscidose. En effet, cette bactérie produit des toxines et des enzymes contribuant aux lésions pulmonaires au cours du premier mois de l'infection, provoquant la dégradation de la fonction pulmonaire.

En 2021, selon le Registre français de la mucoviscidose, le PA est présent chez 23 % des enfants de 10 à 14 ans et jusqu'à + de 50 % chez les adultes (16).

Nous allons étudier l'impact de l'infection à PA qui varie suivant sa clinique et l'âge du patient lors de sa contamination. (51)

1) Les différents stades de colonisation du PA (31, 42, 51)

Cette bactérie dispose de 2 morphotypes différents, dits non mucoïdes et mucoïdes (4), et conformément à la conférence de consensus en 2002, la colonisation du PA évolue chronologiquement selon 4 étapes.

1- La colonisation sans signes directs

La primo-infection se fait toujours par des souches non mucoïdes.

2- La colonisation chronique, sans signes directs et sans présence d'anticorps pendant 6 mois

La colonisation évolue vers la chronicité par les souches mucoïdes. Leur spécificité est de développer plusieurs mécanismes de défense comme le biofilm d'alginate ou « slime » le rendant imperméable au système immunitaire de l'hôte et la sécrétion de toxines provoquant des lésions tissulaires .(19)

3- L'infection pulmonaire avec des signes d'inflammation

La souche mucoïde accélère l'inflammation pulmonaire avec une nette augmentation du nombre de leucocytes, ainsi que de la quantité d'interleukine 8 (IL-8), au niveau bronchique (26).

4- L'infection pulmonaire chronique avec une réaction d'hypersensibilité

L'infection et l'apparition de souches mucoïdes multirésistantes signent à terme une impossibilité d'éradication avec la présence d'exacerbations et un déclin plus rapide de la fonction respiratoire (22, 39, 53).

2) L'impact de l'infection à PA en fonction de l'âge du patient (54)

Les infections précoces à PA chez les patients atteints de mucoviscidose, en particulier celles qui surviennent avant l'âge de 5 ans, sont fortement associées aux formes les plus sévères de lésions pulmonaires dans l'évolution de la maladie (39).

Chez l'enfant, la présence de PA reste asymptomatique dans plus de 50 % des cas, mais elle est associée à une inflammation accrue, un déclin rapide de la fonction respiratoire et une mortalité élevée.

À l'âge de 18 ans, le PA est retrouvé dans les sécrétions respiratoires de 80 % des patients atteints de mucoviscidose.

La bactérie est souvent responsable d'infections nosocomiales.

L'infection se réalise en plusieurs étapes comme le démontre la figure 10.

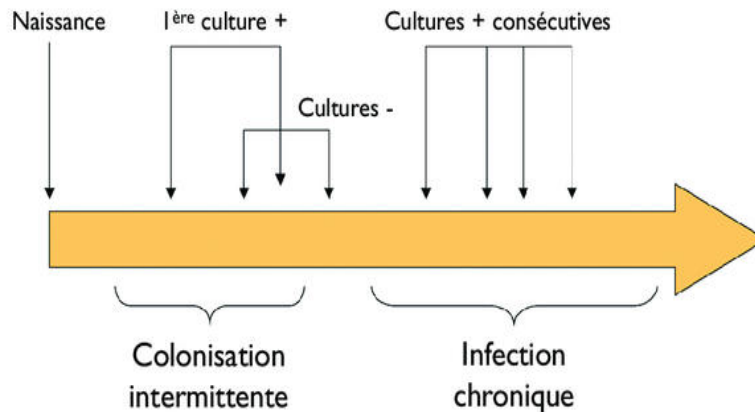


Figure 10 : Schéma des différentes colonisations du PA (51)

C. *Aspergillus fumigatus* (5, 7, 19, 21, 55)

Sur le plan mycotique, on retrouve fréquemment le *Candida albicans* ou l'*Aspergillus fumigatus*. Seule l'infection à l'*Aspergillus fumigatus* peut avoir un effet d'altération de la fonction respiratoire. En effet, elle peut évoluer avec un tableau d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) qui se présente comme un asthme résistant pour environ 20 % des patients, et qui peut progresser vers une aggravation de l'état respiratoire.

I.2.5. Exploration respiratoire

Chez le jeune enfant, l'exploration fonctionnelle est évaluée par l'index de clairance pulmonaire (*lung clearance index*) (56). Si nécessaire, l'étude des gaz artériels peut être effectuée (3,57).

Chez l'enfant plus âgé, c'est la mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) qui permettra le suivi de la capacité respiratoire. La référence du VEMS d'un poumon sain est de 70 %. Une mesure inférieure à 30 % est le signe de gravité suffisante pour entraîner la nécessité d'une transplantation pulmonaire (22).

I.3. AUTRES ATTEINTES

I.3.1. Atteintes digestives (58)

La mucoviscidose est également appelée fibrose kystique du pancréas.

C'est la manifestation clinique la plus importante après celle concernant les poumons et à l'identique concerne 95 % des nourrissons atteints de la pathologie (22).

Le dysfonctionnement de la protéine CFTR en tant que canal anionique provoque l'obstruction des canaux pancréatiques.

Cette atteinte digestive a pour conséquence des carences nutritionnelles et peut conduire à la dénutrition. Des études ont clairement établi le lien entre malnutrition et détérioration de la fonction respiratoire (5,27).

I.3.1.1. Le pancréas

L'atteinte se caractérise par une insuffisance pancréatique exocrine qui implique une déficience de la sécrétion des sucs pancréatiques. Il en découle une malabsorption des graisses (5), des vitamines liposolubles (A, D, E, K), mais aussi des glucides et des protéines (22,59). Les symptômes associés sont des douleurs abdominales et une diarrhée chronique avec des selles graisseuses (stéatorrhée) qui provoque en l'absence de prise en charge, un retard pondéral et statural menant à terme une dénutrition (3). On peut observer également la survenue d'un diabète, détecté chez 32 % des patients adultes en 2021 (16). Le diabète a un impact négatif sur la fonction respiratoire et donc sur la survie du patient (3).

I.3.1.2. L'intestin

La présence de mucus anormal provoque une obstruction intestinale spécifique de la mucoviscidose appelée syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID). Cette pathologie provoque des douleurs abdominales, une malabsorption des nutriments et une majoration de la perméabilité intestinale source d'intolérance aux protéines de vache (3). L'occlusion intestinale se nomme iléus méconial chez les nourrissons et permet d'établir le diagnostic de la pathologie. En 2021, selon le Registre français de la mucoviscidose, 13 % de nourrissons étaient concernés (16).

I.3.1.3. Le reflux gastro-œsophagien

Le RGO est plus fréquent dans la mucoviscidose que dans la population générale. Il est possible qu'il aggrave de manière insidieuse la fonction respiratoire et il a également une influence sur l'état nutritionnel du patient (27,42).

Le traitement se fait par les inhibiteurs de la pompe à protons.

I.3.1.4. Autres atteintes digestives

Au niveau hépato-biliaire, la bile est très visqueuse, provoquant l'atrophie de la vésicule biliaire et 8 % des patients développent une cirrhose biliaire. Le risque lié à l'hypertension portale est à prendre en considération (3,20).

I.3.1.5. Divers

On note aussi une atteinte génitale, une atteinte ostéoarticulaire ainsi que de la sphère ORL (59).

I.4. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE DE L'ATTEINTE PULMONAIRE DANS LA MUCOVISCIDOSE (2, 18, 29)

Cette partie traitera de la prise en charge pluridisciplinaire du patient par le CRCM, puis nous évoquerons la prise en charge de la fonction respiratoire qui repose essentiellement sur la kinésithérapie respiratoire quotidienne et sur les différents traitements pharmacologiques : les mucolytiques, les bronchodilatateurs, les anti-inflammatoires. Le volet anti-infectieux sera travaillé à travers le prisme de l'éradication des 3 bactéries les plus présentes dans la chronicité de la pathologie et entraînant à terme une insuffisance respiratoire (5).

La prise en charge de l'atteinte pulmonaire a 2 objectifs principaux : l'amélioration de la clairance pulmonaire et la diminution des infections bactériennes pulmonaires (68).

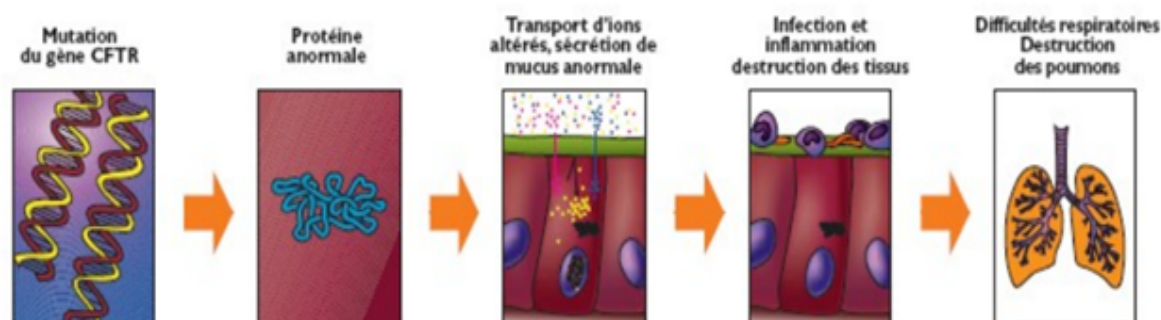


Figure 11 : Évolution de la mucoviscidose, du gène à la destruction des poumons

Les Centres de ressource et de compétences de la mucoviscidose :

Créés en 2002, les CRCM sont au nombre de 45 en France avec des centres pédiatriques, adultes ou mixtes, situés en milieu hospitalier sur l'ensemble du territoire français. La prise en charge est coordonnée par le CRCM, qui annonce le diagnostic de la mucoviscidose et assure le suivi multidisciplinaire et personnalisé qui se déroule au maximum à domicile.

Le CRCM s'appuie sur une équipe soignante multidisciplinaire (constituée de médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciennes, assistantes sociales) et fonctionne en réseau, d'une part avec d'autres services hospitaliers qui interviennent pour certains problèmes particuliers (diabète, atteinte ORL, psychologie, chirurgie de transplantation), d'autre part avec l'équipe médicale de ville (médecin traitant, kinésithérapeute et infirmiers). Le pharmacien d'officine a quant à lui un rôle fondamental de suivi (68).

Leurs objectifs sont nombreux :

- identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires, ainsi que les complications digestives ;
- maintenir un état nutritionnel optimal ;
- améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation ;
- mettre en place des nouvelles thérapeutiques et effectuer un suivi des effets secondaires ;
- assurer le soutien psychologique et social du patient et de sa famille,
- éduquer le jeune patient et sa famille.

Les visites au CRCM ont lieu 1 fois par mois jusqu'à l'âge de 6 mois, puis tous les 2 mois jusqu'au 1 an de l'enfant, et enfin tous les 3 mois ou à la demande en fonction des situations à risque ou en situation d'aggravation.

Lors de ces contrôles, il est pratiqué un ECBC, une évaluation nutritionnelle par une diététicienne et une spirométrie dès que possible. Un bilan annuel est réalisé en centre hospitalier. L'hospitalisation est organisée en cas de complications, d'exacerbation respiratoire

sévère, ou lorsque les cures d'antibiotiques intraveineuses ne sont pas réalisables au domicile (8,28).

L'éducation thérapeutique est fondamentale et fait partie intégrante de la prise en charge du patient, mais aussi de ses proches. Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique devrait permettre aux patients d'acquérir et de conserver les capacités et compétences qui les aident à vivre de manière optimale avec leur maladie (24).

L'objectif est d'apprendre les savoir-faire (comme l'autogestion et l'autosoin) et les savoir-être (amélioration de la qualité de vie et de l'expression de ses émotions) dans l'accompagnement du patient/des parents à tous les âges de la maladie, avec l'objectif de rendre le patient davantage responsable de sa prise en charge et de faciliter l'observance des traitements. L'éducation thérapeutique des parents, puis du jeune enfant et de l'adolescent, est fondamentale, garant de l'autonomie de l'adulte (22,24).

I.4.1. Prise en charge de la fonction respiratoire (9, 19, 22, 38)

I.4.1.1. La kinésithérapie respiratoire (60,61)

La kinésithérapie est une thérapie majeure dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

Dès le diagnostic, le kinésithérapeute en lien avec le CRCM propose aux patients un suivi personnalisé en fonction de l'âge du patient, de l'encombrement bronchique et du stade d'évolution de la maladie. La durée des séances est de 20 à 30 min, celles-ci étant souvent précédées d'une séance de nébulisation de mucolytique et/ou de bronchodilatateur qui est un prérequis afin d'optimiser les effets bénéfiques.

La kinésithérapie a 3 rôles reconnus :

- le rôle respiratoire : le drainage bronchique est une technique permettant de mobiliser le mucus, de le rendre moins visqueux, d'améliorer la ventilation ainsi que les échanges gazeux. Le choix de la technique qu'elle soit manuelle ou accompagnée de techniques instrumentales, comme le flutter, est adapté au patient afin que son flux expiratoire soit augmenté en fin de séance (19, 60).
- le rôle du prélèvement des sécrétions bronchiques (ECB) qui se pratique à la fin de la séance : il permet la surveillance bactérienne des sécrétions (1, 27, 28).
- le rôle musculosquelettique : le renforcement musculaire et le renforcement ostéoarticulaire sont essentiels afin de préserver au maximum la capacité respiratoire et/ou de corriger une mauvaise posture (60).

Les séances quotidiennes, associées au bilan respiratoire réalisé au préalable de toute séance, donnent au kinésithérapeute un rôle de participation dans le suivi de l'état respiratoire du patient (51).

I.4.1.2. L'aérosolthérapie (20, 51, 62–65)

L'aérosolthérapie est l'option thérapeutique la plus utilisée dans la prise en charge respiratoire du patient atteint de mucoviscidose. Cette voie d'administration permet l'obtention sélective et rapide de concentrations élevées de principes actifs en ciblant directement l'infection et l'inflammation au niveau des voies respiratoires tout en limitant les effets systémiques. Les bénéfices thérapeutiques sont plus rapides et les effets secondaires moindres.

En 2021, les enfants de 0 à 14 ans sont majoritairement concernés par ce mode d'administration des traitements comme le démontre le schéma du Registre français de la mucoviscidose (tableau 2) (16).

Les traitements peuvent être multiples en fonction du stade de la maladie : les mucolytiques, les corticoïdes, les bronchodilatateurs et certains antibiotiques. Les différentes molécules sont délivrées en officine, soit sur prescription hospitalière comme la tobramycine ou la RhDNase, soit le plus souvent sur prescription émanant du pédiatre ou du pneumologue, sur laquelle est indiquée le nébuliseur recommandé ainsi que le dosage. Le tableau 3 en est le résumé.

L'aérosolthérapie s'effectue *via* 3 types de générateurs d'aérosols : les nébuliseurs, les aérosols doseurs de liquide avec gaz propulseur et les inhalateurs de poudre sèche (IPS) (59). Ces derniers sont plus simples d'utilisation pour les jeunes patients.

L'utilisation des aérosols implique des règles d'hygiène strictes et obligatoires, comme l'hygiène des mains et leur nettoyage protocolisé, qui doivent être scrupuleusement respectées. Elles seront étudiées dans la troisième partie.

Tableau 2 : Thérapeutiques à visée respiratoires (18)

| | 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 | |
| Aérosolthérapie* | 312 | 594 | 762 | 795 | 724 | 577 | 538 | 399 | 873 | 5574 | 75.1% |
| Corticoïdes oraux | 8 | 9 | 14 | 27 | 73 | 132 | 137 | 130 | 337 | 867 | 11.7% |
| Azithromycine (ou autre macrolide) | 46 | 158 | 228 | 292 | 336 | 320 | 327 | 264 | 562 | 2533 | 34.1% |
| Oxygénothérapie | 1 | 1 | 3 | 8 | 23 | 28 | 27 | 27 | 75 | 193 | 2.6% |
| Ventilation non invasive | 3 | 6 | 11 | 18 | 14 | 15 | 16 | 15 | 50 | 148 | 2.0% |
| Réhabilitation respiratoire | 3 | 10 | 12 | 46 | 36 | 25 | 30 | 33 | 55 | 250 | 3.4% |

Registre français de la mucoviscidose 2021

Tableau 3 : Principales molécules administrées par voie inhalée ayant l'AMM (53)

| Principales molécules ayant l'AMM | | Dosages | Délivrance | Prescriptions | Nébuliseurs recommandés |
|-----------------------------------|--|--|------------|---|--|
| Bronchodilatateurs | Salbutamol (Ventoline®) | - 1,25 mg/2 mL - 2,5 mg/2 mL - 5 mg/2 mL | Officine | Pédiatres, pneumologues | Pneumatiques à tamis |
| | Terbutaline (Bricanyl®) | - 5 mg/2 mL | Officine | Pédiatres, pneumologues | Pneumatiques à tamis |
| | Bromure d'ipratropium (Atrovent® enfant) | - 0,25 mg/1 mL - 0,25 mg/2 mL | Officine | Pédiatres, pneumologues | Pneumatiques à tamis |
| Anti-inflammatoires | Budésonide (Pulmicort®) | - 0,5 mg/2 mL - 1 mg/2 mL | Officine | Tous prescripteurs | Pneumatiques |
| | Béclométasone (Béclospin®) | - 400 µg/mL - 800 µg/mL | Officine | Tous prescripteurs | Pneumatiques |
| Antibiotiques | Tobramycine (Tobi®) | - 300 mg/5 mL | Officine | - Initiale : hospitalière - Renouvellement par le médecin traitant | Pneumatiques (Pari LC Sprint) ou à tamis (Eflow rapid) |
| | Colistine (Collimyne®) | - 1 MU/3 mL | Officine | Libre | Pneumatiques |
| Anti-parasitaire | Pentacarinat (Pentacarinat®) | - 300 mg/6 mL | Officine | Initiale hospitalière | Pneumatiques (Respirgard II) |
| Fluidifiants | RhDNase (Pulmozyme®) | - 2,5 mg/2,5 mL | Officine | - Initiale : hospitalière - Renouvellement par le médecin traitant | Pneumatiques à tamis |

A. Les mucolytiques (18)

Ce sont des fluidifiants destinés à améliorer la clairance mucociliaire. Leur nébulisation d'une durée d'au moins 20 à 30 min, conseillée avant une séance de kinésithérapie, permet de faciliter le drainage bronchique des sécrétions bronchiques.

a. Le Pulmozyme® (rhDNase, Pulmozyme® (20,66)

Le Pulmozyme® est une forme biosynthétique de l'enzyme désoxyribonucléase (dornase) humaine obtenue par génie génétique. Son rôle est d'hydrolyser l'ADN extracellulaire, issu de la lyse des leucocytes présents dans les sécrétions respiratoires lors des infections, les rendant plus faciles à éliminer.

Ce fluidifiant améliore le VEMS et réduit le nombre d'infections et d'hospitalisations chez les patients âgés de plus de 5 ans dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue. La posologie est d'une ampoule par jour (42).

Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie jusqu'à 1 ampoule 2 fois par jour.

b. Sérum salé hypertonique (69).

Le Mucoclear® est un dispositif médical à base de sérum physiologique hypertonique. Mucoclear® est utilisé à des concentrations variables (3 à 7 %) afin d'augmenter l'hydratation du mucus par son action osmotique attirant l'eau dans la lumière bronchique (7).

Il n'améliore pas la fonction pulmonaire, mais permet de diminuer la fréquence des surinfections bronchiques (44). Afin d'optimiser son efficacité, il est préconisé d'avoir recours à un bronchodilatateur avant son utilisation.

Son emploi peut parfois provoquer des irritations au niveau de la muqueuse, une toux par exemple. (5,7)

B. Les bronchodilatateurs (19,70)

Très utilisés dans le traitement de la mucoviscidose, les bronchodilatateurs interviennent sur la diminution des symptômes d'asthme et de l'hyperréactivité bronchique. L'objectif de ces médicaments est de stabiliser et/ou d'améliorer la fonction respiratoire (53). Les bronchodilatateurs devront précéder la prise d'antibiotiques afin de diminuer le risque de bronchospasmes.

a. $\beta 2$ mimétiques de courte durée (BACA)

Ces bronchodilatateurs d'action rapide sont des agonistes spécifiques des récepteurs $\beta 2$ adrénergiques bêtamimétiques des muscles lisses bronchiques.

Ils sont bénéfiques lors de crises d'asthme, d'exacerbations ou encore lors de la prévention de l'asthme d'effort et sont préconisés avant l'inhalation d'antibiotiques tels que la tobramycine et la colistine (23,38). La bronchodilatation sera obtenue entre 1 et 3 min, avec une durée d'action de 4 à 6 h, contribuant à améliorer la situation clinique et le confort du patient (59).

Les principales molécules de cette classe sont :

A- Le salbutamol (Ventoline[®] et Airomir autohaler[®]) (71,72)

- Ventoline[®] est disponible en suspension pour inhalation délivrant 100 μ g par bouffée
- Airomir autohaler[®] est disponible en suspension pour inhalation au dosage de 100 μ g par dose. Son utilisation est plus simple, car la dose se déclenche automatiquement lors de l'inspiration.

En de cas de crise d'asthme, la posologie est de 1 à 2 bouffées de 100 μ g à renouveler si nécessaire quelques minutes après, sans dépasser 15 bouffées par jour ou une séance de nébulisation de 10 à 15 minutes à renouveler en fonction de l'état clinique du patient (33).

De rares effets secondaires sont à noter comme des tremblements des extrémités, des vertiges ou des réactions d'intolérance (28).

B- La terbutaline : Bricanyl[®] et Bricanyl Turbuhaler[®] (73,74)

- Bricanyl[®] se présente en solution pour inhalation de 5 mg/2 ml dont la posologie est chez l'enfant et le nourrisson de 0,1 à 0,2 mg/kg par nébulisation et chez l'adulte de 5 à 10 mg.
- Bricanyl Turbuhaler[®] se présente en poudre pour inhalation de 500 μ g par dose avec une prise maximale de 8 inhalations par jour.

Les indications, la posologie, ainsi que les effets secondaires sont les mêmes que précédemment.

b. $\beta 2$ mimétiques longue durée (BALA) (75,76)

Ces bronchodilatateurs ont une action retardée et plus prolongée dans le temps. En effet, la présence d'une chaîne latérale lipophile dans leur structure leur confère une durée d'action d'environ 12 h. Leur utilisation se fera en 1 prise matin et soir (59).

Ils sont préconisés dans le contrôle de l'asthme persistant et de l'asthme induit par l'effort ainsi que dans le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique.

Une des principales molécules est le salmétérol disponible sous 2 formes : Serevent[®] en aérosol doseur en suspension pour inhalation 25 µg et Serevent Diskus[®] en inhalateur de poudre sèche 50 µg.

À partir de 4 ans, la posologie est d'une prise de 50 µg matin et soir dans le traitement de fond de l'asthme et d'une dose de 50 µg à prendre 30 min avant l'effort dans la prévention de l'asthme induit par l'effort (33). Les effets secondaires sont très rares aux doses usuelles.

c. Bronchodilatateurs anticholinergiques (33)

Ces bronchodilatateurs ont un effet sur les récepteurs muscariniques des muscles lisses bronchiques et inhibent l'augmentation du tonus des bronches (28).

La principale molécule est le bromure d'ipratropium Atrovent[®] utilisé, en association d'un β₂ mimétique d'action rapide, dans l'indication de l'asthme aigu grave de l'enfant, dans l'indication de poussées aiguës de BPCO de l'adulte (77). Toutefois, son indication dans cette pathologie n'est pas posée avec certitude, car des études semblent montrer une possible altération de la clairance mucociliaire.

L'Atrovent[®] est disponible en solution pour inhalation en flacon pressurisé délivrant 20 µg par bouffée avec 2 dosages pour l'enfant (0,25 mg/1 ml et 0,25 mg/2 ml) et 2 dosages pour l'adulte (0,5 mg/1 ml et 0,5 mg/2 ml).

L'Atrovent[®] a une posologie identique à celle des BACA et BALA et, par son action atropinique, peut induire des effets secondaires comme un risque de glaucome, mais aussi une sécheresse buccale ou des céphalées (28).

C. Les anti-inflammatoires (15)

L'utilisation des corticoïdes inhalés est largement prescrite dans le traitement de l'asthme chez le patient atteint de mucoviscidose (17).

Certains travaux ont démontré que leur utilisation pouvait favoriser la surinfection à *Pseudomonas aeruginosa*. L'équilibre est à trouver entre maintenir une réponse inflammatoire pour éviter les surinfections et la contenir.

Les principales molécules sont le budésonide (Pulmicort[®]) et la bécloétasone (Beclospin[®], Becotide[®]). Le tableau 4 classe les corticoïdes inhalés en fonction de leur dispositif.

Le cas particulier des macrolides, notamment de l'azithromycine, sera analysé dans le chapitre par voie *per os*.

Tableau 4 : Les corticoïdes inhalés en fonction de leur dispositif (28)

| Molécule | Nom de spécialité en fonction du dispositif | | |
|----------------------|---|---|---|
| | Nébuliseur | Aérosol doseur | Inhalateur de poudre sèche |
| <u>Béclométasone</u> | BECLOSPIN [®] | BECLOJET [®] , BECLOSPRAY [®] , BECONASE [®] , BECOTIDE [®] , FORMODUAL [®] , QVAR [®] | ASMABEC [®] , BEMEDREX [®] , FORMODUAL NEXTHALER [®] , MIFLASON [®] |
| <u>Budésonide</u> | PULMICORT [®] | | MIFLONIL [®] , NOVOPULMON [®] , PULMICORT TURBUHALER [®] |
| <u>Mométasone</u> | | | ASMANEX [®] |
| <u>Fluticasone</u> | | FLIXOTIDE DISKUS [®] | FLIXOTIDE [®] |
| <u>Ciclésone</u> | | ALVESCO [®] | |

D. Les antibiotiques par voie inhalée

Cette partie sera étudiée dans la prise en charge thérapeutique anti-infectieuse des 3 germes les plus présents : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

I.4.2. Prise en charge anti-infectieuse par les antibiotiques (2, 19, 78)

I.4.2.1. Généralités

L'antibiothérapie est un aspect fondamental de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. Elle est mise en place dès le diagnostic posé, que les signes cliniques soient présents ou absents, et représente une nécessité absolue étant donné le rôle majeur de l'infection dans la dégradation de l'état pulmonaire (33,59).

La stratégie antibiotique est basée sur plusieurs éléments que nous allons analyser, ainsi que sur les spécificités citées ci-dessous induites par la mucoviscidose.

L'antibiothérapie peut être orale, inhalée ou intraveineuse et dure habituellement 2 ou 3 semaines (5).

A. Les différents éléments

- Le dépistage du stade de l'infection.
- L'antibiogramme basé sur l'identification du germe après analyse des examens cytbactériologiques des sécrétions des voies aériennes. Les ECB sont recueillis, chez le nourrisson après une séance de kinésithérapie, chez l'enfant par un lavage broncho-alvéolaire ou encore par expectorations chez l'adulte. La prise en compte de l'épidémiologie bactérienne régionale est un plus (2, 5, 31).
- Les signes cliniques : toux, volume, consistance.
- Les conséquences fonctionnelles (spirométrie) et lésionnelles (radio thorax et scanner thoracique).

B. Les contraintes liées à la mucoviscidose

- La pharmacocinétique des antibiotiques est modifiée par la rhéologie spécifique des sécrétions bronchiques, l'enkystement dans le biofilm ainsi que l'importante charge bactérienne responsable d'un effet inoculum (22). Cela conduit à de nouvelles modalités thérapeutiques avec la nécessité d'obtenir des concentrations 10 fois supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) et souvent hors AMM (22,31).
- La prise en considération de la résistance aux bêta-lactamines avec la majorité des molécules de cette famille. La voie d'administration par aérosols semble ne pas induire de résistance, mais pourrait favoriser la colonisation chronique des PA (8,14).
- L'Ultra-levure[®] composée de *Saccharomyces boulardii* peut induire une fongémie. Elle est donc déconseillée.

Les posologies des molécules apportées dans ce travail seront donc à titre indicatif.

I.4.2.2. Traitement de *Haemophilus influenzae* (20,33)

La stratégie d'antibiothérapie contre le HI est généralement rapide et efficace, menant à la diminution de l'inoculum voire à l'éradication de la bactérie. La durée préconisée est de 14 jours par voie orale en 3 prises quotidiennes et sera adaptée à la typologie de la souche.

- La souche non productrice de bêta-lactamase est sensible à une bêta-lactamine comme l'amoxicilline qui sera utilisée en monothérapie (Clamoxyl[®]) (60).
- La souche productrice de bêta-lactamase induit une résistance à l'amoxicilline. Le traitement se fera par bithérapie de 2 bêta-lactamines soit :
 - avec l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique qui est un puissant inhibiteur de bêta-lactamase (Augmentin[®])
 - avec la cefpodoxime, appartenant la sous-famille des céphalosporines qui peuvent être utilisées en monothérapie.

Clamoxyl[®] et Augmentin[®] sont disponibles sous forme de suspension buvable et comprimés permettant une adaptation de la posologie du nourrisson au plus grand, avec une prise conseillée pendant les repas. Les principaux effets secondaires sont le risque d'allergie, des diarrhées et des vomissements. Au comptoir, il peut être conseillé des probiotiques afin de rééquilibrer la flore intestinale comme le Probiolog[®].

La céphalosporine (Orelox®) est aussi disponible en suspension buvable pour les nourrissons et les enfants, ce qui facilite la prise en 2 fois par jour à 12 h d'intervalle, au cours d'un repas. La molécule est mieux tolérée sur le plan digestif que les pénicillines (42,79).

I.4.2.3. Traitement du *Staphylococcus aureus* (4, 39, 45, 47, 48, 80, 81)

L'infection à SA est traitée différemment selon la sévérité clinique, le statut de la souche, l'existence d'une colonisation et la présence d'une co-infection. Les traitements d'antibiothérapie anti-staphylococcique dépendent de l'antibiogramme, de la tolérance médicamenteuse, ainsi que des traitements antérieurs du patient et sont regroupés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Principaux antibiotiques anti-*staphylococcus aureus* (53)

| | Infections à SASM | Infections à SARM |
|--------------------|---|--|
| Formes peu sévères | <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline-acide clavulanique IV ou PO : 3 à 6 g/j d'amoxicilline sans dépasser 600 mg/j d'acide clavulanique, en minimum 3 prises/j ou - Céphalosporines de 1^{ère} génération <ul style="list-style-type: none"> o Céfalexine PO : 100 mg/kg/j ou - Pristinamycine PO : 3000 mg en 3 prises/j ou - Cotrimoxazole PO : 2 à 3 cp/j dosés à 800/160mg en 2 à 3 prises/j ou - Clindamycine IV ou PO : 1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises par jour ou - Doxycycline PO : 200 mg/j en 1 ou 2 prises/j | <ul style="list-style-type: none"> - Pristinamycine PO : 3000 mg en 3 prises/j ou - Cotrimoxazole PO : 2 à 3 cp/j dosés à 800/160mg en 2 à 3 prises/j ou - Clindamycine IV ou PO : 1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises par jour ou - Doxycycline PO : 200 mg/j en 1 ou 2 prises/j <p>L'acide fusidique et la rifampicine peuvent être utilisés en association dans certains cas, mais exposent au risque d'acquisition rapide de résistance à la rifampicine.</p> <p>L'utilisation du linézolide reste controversée, mais pourrait devenir une alternative au traitement antibiotique parentéral chez les patients colonisés par SARM.</p> |
| Formes sévères | <ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline M IV : 100-150 mg/kg/j en 4 injections/j minimum o Cloxacilline IV ou PO : 50 mg/kg/j ou o Oxacilline IV : 50 mg/kg/j <p>La pénicilline M n'est pas administrée par voie orale, la biodisponibilité étant mauvaise</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Vancomycine IV : 30-40 mg/kg/j en 2 injections/j ou - Teicoplanine IV ou SC : 400 à 800 mg/j après dose de charge, en une injection/j |

A. Traitement de l'infection à SASM

Chez le nourrisson et chez l'enfant atteints de la mucoviscidose, l'antibioprophylaxie primaire n'est pas recommandée étant donné qu'elle expose le malade à une colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* plus fréquente et plus précoce, créant une coexistence délétère pour la fonction pulmonaire, comme déjà étudiée. De plus, elle favorise la résistance aux antibiotiques (37).

La meilleure stratégie thérapeutique n'est à ce jour pas formellement établie et des recherches sont nécessaires afin de pouvoir déterminer la ou les molécules permettant d'éviter la favorisation de colonisation par des germes résistants aux antibiotiques (10).

L'option thérapeutique préconisée en première intention est la doxycycline (famille des cyclines), la pristinamycine (famille des synergistines), la rifampicine (famille des rifamycines)

et, en cas de co-infection SA et HI, le choix se portera sur la bithérapie : amoxicilline associée à l'acide clavulanique. La prise est essentiellement orale sur une durée de 14 jours.

Étude de la bithérapie amoxicilline–acide clavulanique : Augmentin® (82,83).

La prise est orale sur une durée de 14 jours. En cas de persistance de SASM au-delà de 15 jours, le traitement pourra être prolongé de 1 à 3 mois, par une pénicilline M en intraveineuse (oxacilline ou cloxacilline) à forte dose (48).

Disponible sous forme de comprimés, de suspension ou de sachet pédiatrique, la posologie se fait en 3 prises à raison de 40 mg/5 mg/kg/j à 80 mg/10 mg/kg/j chez l'enfant de moins de 40 kg et de 3 à 6 gr/j chez l'enfant de plus de 40 kg.

Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, la nausée ou les vomissements. Le conseil associé serait de prendre des probiotiques à donner à partir de l'âge de 4 mois en 2 prises par jour.

B. Traitement de l'infection à SARM et à SA petites colonies (84,85)

a. Traitement de l'infection SARM

Contrairement à la souche SASM, la souche SARM doit être éradiquée, car elle constitue un réel facteur d'aggravation de la pathologie. Il en est de même pour le SA petites colonies.

Le traitement se fait par la bithérapie sulfaméthoxazole–triméthoprimine ou Cotrimoxazole (Bactrim®) ou par la bithérapie acide fusidique (Fucidine®) –rifampicine (Rifadine®) par voie orale et prolongée sur 3 mois, pouvant être associés à un traitement topique par mupirocine. Cependant, la vigilance s'impose devant un risque d'acquisition rapide de résistance à la rifampicine (2).

Étude de la bithérapie acide fusidique–rifampicine

- l'acide fusidique (Fucidine®) (65)

Ce médicament se présente sous forme de suspension buvable (100 mg/2 ml et 250 mg/5 ml) et sous forme de comprimés de 250 mg permettant d'adapter la posologie du nourrisson au plus grand, en fonction de la gravité de l'infection.

La posologie est en 3 prises orales de 40 à 60 mg/kg/jour pour le nourrisson et l'enfant, et de 1 à 1,5 g/jour pour l'adulte, pouvant être prolongée sur 3 mois, et être associée à un traitement topique par mupirocine.

Le traitement nécessite une surveillance hépatique et peut provoquer des effets indésirables dont les plus fréquents sont des troubles digestifs tels qu'une gêne et une douleur abdominales, une diarrhée et des vomissements.

- la rifampicine (Rifadine®) (66)

Cette molécule est un inducteur enzymatique puissant nécessitant la vigilance quant à l'association avec d'autres médicaments. De plus, une surveillance doit être établie concernant le risque d'acquisition rapide de résistance à la rifampicine.

Au comptoir, il est important de prévenir le patient du fait de la coloration orangée possible des urines, des selles, des larmes (77).

La rifampicine, disponible sous forme de suspension buvable et de gélules a une posologie toujours en 2 prises en dehors des repas, de 15 à 20 mg/kg/j chez le nourrisson âgé de moins

d'1 mois ,de 20 à 30 mg chez le bébé de plus de 1 mois jusqu'à l'âge de 15 ans, et de 20 à 30 mg/kg/chez l'adulte (42).

Le traitement peut entraîner une dyspnée ou des troubles respiratoires et asthmatiformes.

b. Traitement de l'infection à SA « petites colonies » (86)

Elles doivent être signalées en raison de leur résistance aux antibiotiques.

Le traitement préconisé est la bithérapie associant la rifampicine avec la pristinamycine qui appartient à la classe des synergistines.

- la pristinamycine (Pyostacine[®]) existe uniquement sous forme de comprimés pelliculés dosés à 250 mg et 500 mg, pouvant être écrasés afin de faciliter la prise du traitement par les enfants. La posologie en 3 prises au moment des repas est de 50 mg/kg/j pour les enfants et de 3 g/j pour les adultes (87).

Les principaux effets indésirables sont les troubles digestifs et des probiotiques seront conseillés.

- la rifampicine (Rifadine[®]) : déjà analysée ci-dessus.

c. Traitement des exacerbations à SA (36,68)

Le plus souvent, c'est un traitement par voie orale qui se base sur des tableaux cliniques systémiques. Cependant, le recours à la voie intraveineuse est possible lorsque l'état clinique et radiologique s'aggravent, par au moins une bithérapie dont un aminoside sur une durée minimale de 14 jours avec des glycopeptides, dont la vancomycine.

C. Traitement de l'infection nosocomiale (39,48)

Le SA représente 20 à 30 % des causes de pneumopathies nosocomiales, notamment acquises sous ventilation mécanique. La résistance à la méticilline alors fréquente peut jouer un rôle pronostic, et nécessite l'utilisation de glycopeptides ou de linézolide. La place des nouveaux antistaphylococciques, tels que les céphalosporines de nouvelle génération ou encore la tigécycline, reste à définir.

I.4.2.4. Traitement du *Pseudomonas aeruginosa* (20, 49, 52, 76, 78, 82, 87)

Le *Pseudomonas aeruginosa* se place parmi les agents étiologiques majeurs impliqués dans les infections graves communautaires et surtout nosocomiales. En effet, la bactérie est capable d'acquérir des résistances aux antibiotiques et possède de grandes capacités de virulence (82).

Le traitement antibiotique pour le PA chez les patients atteints de mucoviscidose a un effet positif sur la clinique, les fonctions respiratoires, la charge bactérienne des expectorations, les marqueurs inflammatoires, la qualité de vie, l'état nutritionnel et enfin la survie.

En 2021, selon le Registre français de la mucoviscidose, le PA est présent chez 23 % des enfants de 10 à 14 ans et jusqu'à + de 50 % chez les adultes. (16)

Aucune stratégie thérapeutique n'a montré sa supériorité par rapport à une autre. Les consensus de protocoles peuvent donc varier d'un centre CRCM à l'autre. Le choix reviendra au praticien en fonction du contexte de l'état clinique, du stade et de la gravité de l'infection, ainsi que de la tolérance aux médicaments (2, 10, 25).

Nous allons évoquer certaines d'entre elles validées par le PNDS 2017.

3 voies d'administration sont possibles : voie orale, intraveineuse, inhalée ou *per os*, et les principales molécules utilisées dans le traitement PA sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Les principaux antibiotiques dans le traitement des infections chroniques à PA (53)

| Voie orale | Voie intraveineuse | Voie inhalée |
|---------------------------------------|---|--|
| - Ciprofloxacine PO : 40 à 50 mg/kg/j | - Céphalosporines 3^{ème} génération <ul style="list-style-type: none"> o Ceftriaxone : 100-200 mg/kg/j | - Suspension pour nébulisation <ul style="list-style-type: none"> o Colistine (COLIMYCINE®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-2 ans : 0,5-1 MUI/12h ▪ > 2 ans : 1-3 MUI/8 à 12h o Tobramycine (TOBI®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 300mg/12h o Aztréonam (CAYSTON®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 75mg/8 à 12h |
| | - Aminosides <ul style="list-style-type: none"> o Tobramycine : 10mg/kg/j en 1 fois o Amikacine : 15 mg/kg/j en 1 fois | |
| | - Uréidopénicillines <ul style="list-style-type: none"> o Pipéracilline : 300-400 mg/kg/j o Pipéracilline-Tazobactam : 300 mg/kg/j | |
| | - Carboxypénicillines <ul style="list-style-type: none"> o Ticarcilline : 300-600 mg/kg/j o Ticarcilline-Ac. Clav. : 300-600 mg/kg/j | |
| | - Carbapénèmes <ul style="list-style-type: none"> o Imipénème : 60-100 mg/kg/j o Méropénème : 120 mg/kg/j | - Poudre sèche <ul style="list-style-type: none"> o Colistine (COLOBREATHE®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 125 mg (1 662 500 UI)/12h o Tobramycine (TOBI® Podhaler®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 112 mg/12h |

A. Les différentes voies d'administration (20)

a. La voie intra-veineuse

Tableau 7 : nombre de cure d'antibiotiques en IV par patient en 2021 (18)

| | 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 |
| Nb de patients avec au moins une cure, et porteurs de | 55 (8.9%) | 61 (8.1%) | 120 (13.7%) | 204 (21.9%) | 223 (25.7%) | 190 (24.9%) | 200 (25.6%) | 125 (20.7%) | 220 (18.1%) | 1398 (18.8%) |
| - chambre implantable (CI) | 6 | 22 | 48 | 69 | 77 | 82 | 91 | 58 | 105 | 558 |
| - PICC Line | 16 | 9 | 23 | 60 | 55 | 29 | 28 | 21 | 36 | 277 |
| - cathéter veineux périphérique (CVP) | 23 | 20 | 33 | 54 | 48 | 29 | 31 | 20 | 36 | 294 |
| - Midline | 5 | 9 | 19 | 36 | 27 | 21 | 36 | 10 | 24 | 187 |
| Nb de cures réalisées | 71 | 97 | 214 | 379 | 383 | 341 | 356 | 206 | 405 | 2452 |
| Nb de jours de cures dont : | 997 | 1415 | 3551 | 5821 | 5904 | 5401 | 5083 | 3017 | 5814 | 37003 |
| - à l'hôpital | 713 | 780 | 1312 | 2180 | 1529 | 1010 | 1072 | 544 | 1461 | 10601 |
| - à domicile | 284 | 635 | 2239 | 3462 | 4220 | 4221 | 3763 | 2337 | 3977 | 25138 |
| Nb de patients avec chambre implantable (avec ou sans cure) | 7 | 24 | 53 | 78 | 88 | 93 | 109 | 72 | 122 | 646 |

Registre français de la mucoviscidose 2021

En 2021, 74 % des enfants âgés de 0 à 14 ont reçu une cure d'antibiotiques en intra-veineuse comme l'indique le tableau 7 (18).

Le traitement IV sera réalisé en milieu hospitalier ou à domicile. Afin d'aider les jeunes patients à rester dans leur environnement familial et scolaire, un diffuseur portable est mis à leur disposition. La thérapie veineuse s'envisage soit pour une durée de 2 semaines dans la plupart des centres, soit en étant programmée régulièrement pour un effet bénéfique sur la prévalence de PA (44).

Les molécules les plus utilisées le sont à des posologies souvent maximales (2).

1) Les bêta-lactamines

Chez le patient atteint de mucoviscidose, la pharmacocinétique des bêta-lactamines est « temps-dépendant ». L'HAS recommande une administration en 3 injections quotidiennes ou en perfusion continue après une dose charge (22).

Les molécules les plus utilisées sont :

- la céphalosporine de 3^e génération avec la ceftazidime (son action sera étudiée dans la bithérapie avec la tobramycine) ;
- la famille des carbapénèmes, la méropénem et l'imipénem ;
- la famille des ureidopénicillines. La bithérapie piperacilline–tazobactam sera analysée.

2) Les aminosides (91,92)

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides « concentration-dépendant » dont l'administration s'effectue en dose unique journalière (DUJ) dans le but d'obtenir un pic efficace 1 h après l'injection sur recommandation de l'HAS et d'être de moindre toxicité.

Les molécules les plus utilisées sont :

- la tobramycine (Nebcine[®]) sera étudiée dans la bithérapie avec la ceftazidime.
- la famille des polymyxines avec la colistine (famille des polymyxines), la doripénem ou l'avibactam.

L'utilisation de la gentamicine est à éviter pour son importante toxicité rénale et ototoxicité.

b. La voie inhalée (37,54)

En 2021 en France, les antibiothérapies inhalées ont été utilisées chez plus de 80 % des enfants âgés de 4 à 14 ans et en moyenne par 32,3 % des patients comme le montre le tableau 2 (16).

Les bénéfices de cette voie d'administration pour le jeune patient sont nombreux :

- la concentration élevée d'antibiotique au niveau des voies pulmonaires (jusqu'à 3 fois supérieure à la CMI)
- la réduction des exacerbations et des colonisations ;
- l'amélioration la fonction pulmonaire.

L'antibiothérapie inhalée est préconisée en monothérapie ou en alternance entre 2 cures d'antibiotiques, administrées par d'autres voies, sur une durée optimale d'1 mois. En fonction des ECBC, la voie intraveineuse pourrait être proposée en relais. Afin d'optimiser leur action, une séance de nébulisation de rhDnase et de β 2 mimétiques sera effectuée au préalable (10).

Les antibiotiques par voie inhalée sont :

- la famille des aminosides : la tobramycine (Tobi[®] en solution et Tobi Podhaler[®] en poudre) ;
- la famille des polymyxines : la colistine (Colobreathe[®] en poudre ou en solution) ;
- la famille des bêta-lactamines : l'aztréonam (Cayston[®] en solution).

c. La voie *per os* (93)

On trouve ici la famille des quinolones avec la ciprofloxacine (Ciproxine[®]) (94), dont la posologie est de 40 à 50 mg/kg/j.

Il est à noter qu'il ne faut pas l'utiliser en monothérapie afin d'éviter l'acquisition de souches résistantes.

B. Les traitements en fonction des différents stades d'évolution

a. Traitement de la primo-infection à PA (2, 25, 54)

À ce stade, les souches de la bactérie sont sensibles aux antibiotiques, car non mucoïdes. La prise en charge précoce des primo-infections dès le premier isolement de la bactérie permet de retarder le passage à la chronicité et doit faire intervenir des traitements anti-infectieux (50).

Le schéma de traitement repose sur 3 possibilités.

1. Une bithérapie lactamine–aminoside en IV : la ceftazidime–tobramycine (54)

Elle est préconisée sur une durée de 14 à 21 jours avec la possibilité de poursuivre par un aérosol de colistine.

La ceftazidime (Fortum[®], Fortumset[®]) (84) :

C'est une céphalosporine de troisième génération appartenant à la famille des bêta-lactamines qui est le plus souvent employée pour ses bons résultats cliniques et sa bonne tolérance veineuse. Elle est prescrite dès la naissance (31). La posologie répartie en 3 doses est chez l'enfant de moins de 40 kg de 100 à 150 mg/kg/j, sans dépasser la dose de 6 g/j, chez enfant de plus de 40 kg et chez l'adulte, de 100 à 150 mg/kg/j toutes les 8 h, avec un maximum de 9 g/j.

2 précautions sont requises : la molécule doit être maintenue en dessous de 22 °C et injectée immédiatement après la reconstitution (2, 31, 54).

Ses indications sont la pneumonie nosocomiale et les infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose.

La tobramycine (Nebcine[®] IV) (30, 91)

Cet antibiotique est un aminoside dont l'initiation du traitement intraveineux est réalisée à l'hôpital pour les enfants de moins de 6 ans (22).

Par son action bactéricide, la molécule bloque la synthèse des protéines, altérant la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe puis éventuellement la mort de la cellule (7,53).

Les 3 dosages (25 mg, 75 mg, 100 mg) permettent une perfusion de 10 mg/kg/j en 1 fois, sauf chez le nouveau-né, pour lequel la posologie sera de 3 à 4 mg/kg/j en 2 injections intraveineuses.

Les effets secondaires comme avec tous les aminosides sont ototoxiques et néphrotoxiques, une surveillance rénale et auditive est donc nécessaire lors du traitement.

2. Une monothérapie de tobramycine inhalée

La tobramycine (Tobi[®] et Tobi Podhaler[®]), de la famille des aminosides, est l'antibiotique par voie inhalée le plus utilisé. L'intérêt de cette voie comparativement à la voie IV est l'inexistence d'effets indésirables tels que la néphrotoxicité et l'ototoxicité (tableau 8).

La forme inhalée de la tobramycine est indiquée dans le traitement au long cours des infections pulmonaires à *pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés de plus de 6 ans et permet son éradication de l'ordre de 90 % au vu des études observationnelles. D'autres études cliniques montrent qu'il permet d'augmenter la VEMS de + 10 %, de diminuer les hospitalisations et les l'utilisation d'antibiotique par voie parentérales (53).

La tobramycine sera inhalée en 2 administrations quotidiennes avec des cycles de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement sur une durée pouvant aller jusqu'à 48 semaines.

La tobramycine se présente sous forme de solution pour inhalation Tobi[®] et de poudre à inhalée Tobi Podhaler[®] (93, 94).

- Tobi[®] : la nébulisation est de 2 ampoules toutes les 12 h après 6 ans.

Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, la sécurité et l'efficacité de Tobi[®] n'ont pas encore été établies et la posologie est réduite à 1 ampoule quotidienne.

Le nébuliseur nécessite un nettoyage et une désinfection après chaque prise.

- Tobi Podhaler[®] : l'inhalation de 4 gélules de poudre matin et soir est préconisée. L'inhalateur est portable, tenant dans une poche et est utilisable en ambulatoire, permettant une utilisation plus simple pour les jeunes patients. De plus, les gélules n'ont pas besoin d'être conservées au réfrigérateur et le nettoyage est minimal sans désinfection requise (7).

Les effets cliniques sont comparables entre les 2 formes dont les différentes caractéristiques sont résumées dans le tableau 8.

3. Autres protocoles (54)

D'autres protocoles associant des aérosols et des antibiotiques *per os* ont aussi démontré leur efficacité. On a par exemple la ciprofloxacine *per os* sur 21 jours associée à la colistine 1 à 3 MUI chez des enfants de plus de 2 ans et 0,5 à 1 MUI chez les moins de 2 ans (2 fois/j) ou la tobramycine (300 mg, 2 fois/j) pour le plus de 6 ans ou 80 mg, 2 fois/j pour les moins de 6 ans (54).

Seul antibiotique en prise orale, la ciprofloxacine appartient à la famille des fluoroquinolones et ne doit pas être utilisée en monothérapie afin d'éviter l'émergence de résistances (2).

Tableau 8 : Résumé des données concernant la tobramycine (53)

| | TOBI® Podhaler® (TIP) | TOBI® (TIS) |
|--|---|--|
| VEMS | ↗ | ↗ |
| Densité de Pa dans les expectorations | ↘ | ↘ |
| Utilisation d'antibiotiques supplémentaires | ↗ (en comparaison à TIS) (Mais durée d'utilisation plus courte qu'avec TIS) | ↘ (en comparaison à TIP) |
| Durée entre deux hospitalisations | ↘ | ↘ |
| Effets indésirables | Intensité faible (toux, dysgueusie, douleurs pharyngolaryngées, dysphonie, fièvre) | Intensité faible (acouphènes, altération de la voix, rhinite, pharyngite, toux) |
| Néphrotoxicité et ototoxicité | Nulles | Nulles |
| Durée moyenne d'administration | 5 minutes | 15 minutes (+ le temps d'entretien) |
| Entretien de l'appareil | Non nécessaire | Indispensable avec l'eFlow, Non nécessaire avec l'Abox |
| Satisfaction globale des patients | 76% | 71% |

b. Traitement de la phase chronique à PA (25, 31, 45, 46, 90, 97)

Le passage à la chronicité est défini par la présence de PA pendant 6 mois sur 3 ECBC successifs à au moins 1 mois d'intervalle. À ce stade, le caractère chronique impose de diminuer l'inoculum bactérien, d'espacer les exacerbations, d'éviter l'apparition de souches résistantes et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire avec une stratégie à long terme. Le choix des molécules se base sur l'historique des antibiothérapies et de leurs réponses thérapeutiques et non sur l'antibiogramme, sur leur tolérance.

Il existe de nombreux schémas thérapeutiques en fonction du stade d'évolution :

1) Traitements des exacerbations (2,9)

La thérapie veineuse est préférée avec une bithérapie de 14 jours ou plus avec des bêta-lactamines et des aminosides, notamment la tobramycine, qui permettra d'éviter l'émergence de souches résistantes.

2) Traitements des souches résistantes (2)

La stratégie du traitement de l'infection chronique est basée sur une monothérapie inhalée sur une durée de 28 jours, 1 mois sur 2, sur une longue durée avec l'une de ces molécules suivantes : la tobramycine, l'aztréonam ou la colistine. La colistine peut être administrée tous les jours sur 6 mois.

Étude de l'aztréonam (Cayston®) par voie inhalée. (41,94)

L'aztréonam se lie aux protéines de liaison de la pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse des parois cellulaires bactériennes, suivie d'une filamentation et d'une lyse cellulaire. Les études de phase III d'aztréonam par voie inhalée *versus* placebo ont montré une amélioration du VEMS de 6 à 10 %, une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'un temps de recours à d'autres antibiotiques plus long.

L'aztréonam est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques et nosocomiales dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, sur une durée d'au moins 24 semaines (98).

La posologie chez les enfants de plus de 6 ans est de 75 mg 3 fois par 24 h pendant 28 j, par inhalation sur une durée de 2 à 3 min. Les doses doivent être prises à 4 h d'intervalle. Cette molécule doit être délivrée spécifiquement par le nébuliseur Altera®.

Il est nécessaire de faire une surveillance rénale.

c. Traitements des souches multirésistantes (54,84)

Près de 40 % des patients atteints de mucoviscidose et présentant une infection chronique par PA possèdent des souches dites hypermutatrices, caractérisées par un taux de mutations jusqu'à 100 fois plus élevé qu'une souche classique, en raison d'anomalies dans les systèmes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Il peut être envisagé une trithérapie en ajoutant la ciprofloxacine (Ciflox®) par voie orale à la bêta-lactamine et à l'aminoside, comme la tobramycine, à raison de 2 prises quotidiennes sur une durée de 10 à 14 jours.

De par l'ototoxicité et la néphrotoxicité cumulatives des aminosides, il arrive un stade où il est parfois nécessaire de cesser le traitement par tobramycine pour le bien du patient (26). Dans ce cas, la ciprofloxacine remplace la tobramycine dans la thérapie.

d. Les traitements d'entretien (51)

Outre le traitement des exacerbations, l'infection à PA nécessite un traitement d'entretien. L'antibiothérapie par voie inhalée est une bonne alternative aux cures par voie parentérale tous les 3 mois. En cas de mauvaise observance aux traitements inhalés ou d'aggravation de la fonction respiratoire, les cures systématiques trimestrielles d'antibiotiques par voie intraveineuse seront rétablies. Les macrolides auraient également leur place dans le traitement de fond de l'infection chronique à PA. Pour le bien-être du patient, il est primordial de favoriser les traitements à domicile.

e. Projet de vaccin PA (46)

La vaccination contre le PA a été étudiée par plusieurs groupes.

L'un des essais menés sur un vaccin polyvalent conjugué a démontré une diminution du taux de primo-infection par le PA dans le groupe vacciné par rapport au groupe contrôle (32 % *versus* 72 %). Une autre étude multicentrique utilisant un vaccin bivalent à base de flagelles du *Pseudomonas aeruginosa* est en cours en Europe.

I.4.3. Prise en charge de l'inflammation (2, 90, 98)

La prise en charge de l'inflammation fait partie de la stratégie thérapeutique primordiale de la mucoviscidose afin de protéger la fonction pulmonaire, en complément du traitement anti-infectieux (42). Comme nous l'avons étudié, les signes de l'inflammation sont présents précocement, de manière excessive et chronique, parfois même avant une infection (22).

A. Azithromyine (24, 92, 94, 99–103)

L'azithromycine (Zytromax®) est un macrolide qui a une place importante dans l'arsenal thérapeutique du patient atteint de mucoviscidose du fait de ses 3 propriétés : antibiotique, inflammatoire et immuno-modulatrice.

En 2021, + de 28 % des enfants âgés de 0 à 14 ans ont été traités avec l'azithromycine sur une durée minimale d'1 mois (tableau 2).

Ses mécanismes d'action lui permettent :

- d'inhiber à la fois la traduction ARN messenger de la bactérie et la synthèse du biofilm d'alginate bactérien le protégeant d'action bactéricide ;
- de moduler le système inflammatoire en inhibant le recrutement des PNN, principaux médiateurs de l'inflammation chronique, et de diminuer la production de leucotriènes B4, d'interleukines 8 (IKL-8), ainsi que la libération de radicaux oxydatifs (100) ;
- de diminuer les facteurs de virulence du PA.

La durée optimale n'est pas connue à ce jour. Un essai clinique de 2017 a étudié l'action de l'azithromycine par rapport à un placebo sur une durée de 36 mois et a démontré que son utilisation à faible dose entraîne une amélioration fonctionnelle respiratoire significative dans la première année de traitement (22). En effet, le protocole a conduit à une diminution du nombre d'exacerbations de cures d'antibiotiques et du nombre d'hospitalisations chez le très jeune patient avec souvent, en prime, un effet bénéfique sur l'état nutritionnel du patient. Cependant au -delà de 12 mois, il a été observé l'apparition de résistances bactériennes ainsi que des bénéfices pulmonaires moindres obligeant à reconsidérer l'usage chronique de la durée du traitement (4).

L'étude française de Clement et al. en 2006 porte sur l'utilisation de l'azithromyine (AZT) à faible dose sur une durée de 12 mois, chez les patients de plus de 6 ans et rapporte des bénéfices sur la fonction respiratoire avec une diminution du nombre d'exacerbations, de cures d'antibiotiques et du nombre d'hospitalisations, et le temps avant la survenue de la première exacerbation serait plus long (104). Toujours chez les patients de plus de 6 ans, l'étude menée par Saiman démontre que l'utilisation au long cours entraînerait une légère mais significative diminution du VEMS, une réduction du nombre d'exacerbations ainsi qu'une prise de poids plus importante (105).

Le statut de l'azithromycine est particulier. Intégré dans les recommandations internationales et dans le PNDS 2017 de l'HAS pour ses propriétés inflammatoires dans la mucoviscidose, l'azithromycine ne possède pas d'AMM en France pour cette indication et c'est un consensus

national qui a validé sa prescription dans le traitement au long cours dans la maladie à partir de l'âge de 6 ans, indifféremment du statut bactériologique du patient. De plus, l'azithromycine peut être considéré comme une autre possibilité dans le traitement de fond de l'infection chronique à PA par son action sur les facteurs de virulence de PA.

C'est un traitement par voie orale sur une durée préconisée de 6 à 12 mois qui se prend toujours en 1 seule prise, 3 fois par semaine. La posologie est de 250 mg chez le patient de moins de 40 kg et de 500 mg chez celui de plus de 40 kg (94).

Les précautions requises pour ce traitement :

- un ECG avant sa mise en route ;
- une surveillance clinique de la tolérance (nausées, diarrhée, rash cutané, acouphènes, surdité, arthropathie) et une surveillance mycologiques (42,99) ;
- il est déconseillé en cas d'atteinte hépatique ou rénale sévère (2) ;
- il est à éviter avec la tobramycine pour son effet antagoniste lors d'infection PA (101).

B. Cortico ide (20)

Il n'existe pas d'indication pour une corticothérapie par voie générale en dehors de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou sur une courte durée dans des formes de mucoviscidose très sévères chez le jeune enfant (2).

C. Les AINS (101)

Des essais cliniques ont récemment conclu que de fortes doses d'ibuprofène au long cours permettent de freiner le déclin respiratoire et diminue le nombre d'hospitalisation. Des effets indésirables sont à noter, comme une insuffisance rénale fonctionnelle et des troubles digestifs.

I.4.4. L'oxygénothérapie

L'évolution de l'insuffisance respiratoire chronique des patients atteints de mucoviscidose conduit à la mise en place de l'oxygénothérapie lorsque la quantité d'oxygène dans le sang est insuffisante. La prescription est conditionnée par les résultats de la gazométrie artérielle au repos et à l'effort (3) lorsque la pression artérielle en oxygène (paO₂) est inférieure ou égale à 55 mm/hg. Le patient voit la qualité de son sommeil s'améliorer ainsi que sa résistance à l'effort (60,106).

I.4.5. La transplantation

La mucoviscidose est la première indication de transplantation pulmonaire en France.

Elle est envisagée à un stade d'insuffisance respiratoire chronique sévère avec un VEMS inférieur à 30 % de la valeur prédite ou une dégradation rapide de la fonction respiratoire, lesquelles engagent le pronostic vital et préconisent un bilan pré-implantaire. Depuis 2017, la procédure de super-urgence a permis de gagner des vies. La greffe permet d'améliorer la survie, mais ne permet pas de guérir (107).

II. KAFTRIO® et KALYDECO®

Kaftrio® est la première trithérapie innovante qui révolutionne la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. Combinée au Kalydeco®, son rôle est de restaurer partiellement la fonction de la protéine CFTR F508del, présente chez plus de 80 % des patients français, correspondant à une forme sévère de la mucoviscidose (108).

La dénomination commune internationale (DCI) est : Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor / Ivacaftor

Nous allons analyser le mode d'action du Kaftrio® ainsi que l'ensemble des bénéfices apportés aux enfants âgés de 6 à 11 ans atteints par la mucoviscidose par cette combinaison de 2 correcteurs et d'1 potentiateur appelée « véritable révolution thérapeutique dans la mucoviscidose » (109).

II.1. Étiologie : du gène à la protéine

II.1.1. Mode de transmission

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive. Cela signifie qu'elle n'est pas liée au sexe et que seuls les sujets ayant hérité de 2 mutations responsables de la pathologie seront atteints. Ainsi, 2 parents porteurs de 1 seule mutation à l'état hétérozygote ont (20, 25, 27, 59) :

- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant homozygote malade ;
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant hétérozygote porteur sain ;
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant homozygote sain, porteur d'aucune mutation responsable de la maladie.

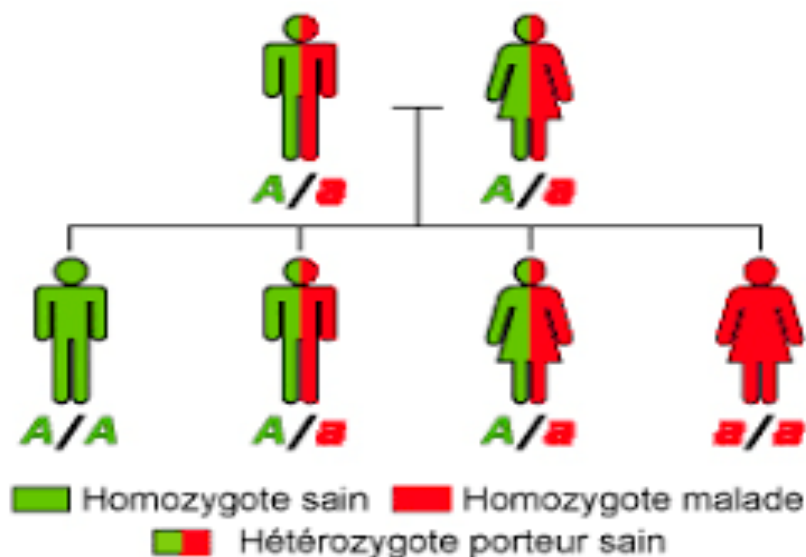


Figure 12 : Transmission du gène

Source : Faculté de Limoges

II.1.2. Le gène responsable

Le gène responsable est appelé CFTR ou *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Il a été découvert en 1989 par les équipes canadiennes du Dr Lap-Chi Tsui, composées du Dr Francis Collins et du Dr John Riordan (110,111).

Ce gène, localisé au niveau du bras long du chromosome 7 en 7q31.2, comporte environ 250 000 paires de bases réparties en 27 exons. Il code pour une protéine du même nom qui est un canal chlore.

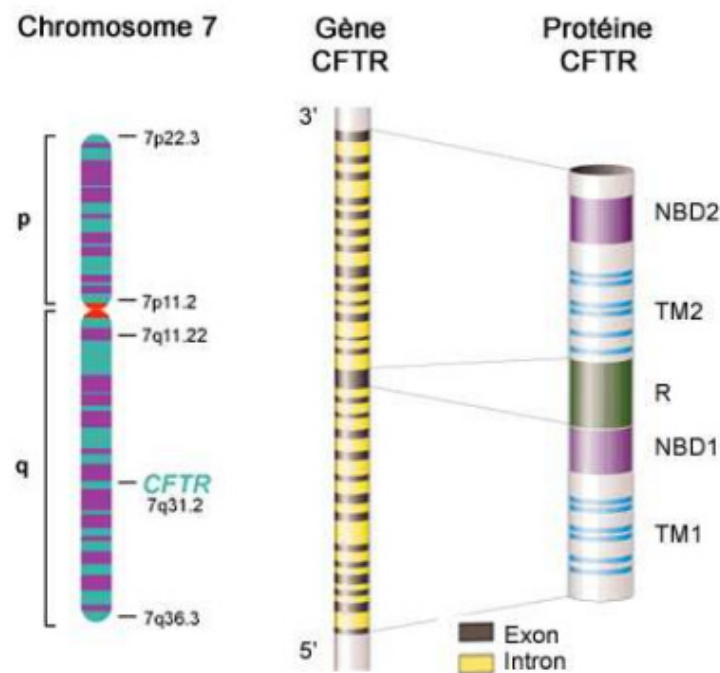


Figure 13 : Du gène à la protéine (29)

II.1.3. La protéine CFTR (22)

La protéine CFTR comprend 1 480 acides aminés et possède les caractéristiques d'un canal chlorure transmembranaire ATP dépendant. Cette protéine s'exprime principalement à la membrane des muqueuses des organes respiratoires, digestifs et des glandes sudoripares. Au niveau pulmonaire, la protéine CFTR est majoritairement localisée au pôle apical des cellules épithéliales présentes à la surface des voies aériennes et des glandes sous-muqueuses épithéliales.

II.1.3.1. Structure (22)

A. Généralités

De par sa structure tridimensionnelle, la protéine appartient à la superfamille des transporteurs membranaires ABC (*ATP Binding Cassette*) et utilise l'ATP comme source d'énergie pour transporter les substrats à travers la membrane cellulaire.

La protéine est constituée de 5 domaines illustrés au niveau de la figure 14 :

- 2 domaines hydrophobes transmembranaires comportant chacun 6 hélices alpha (TMD1 ou MSD1 et TMD2 ou MSD2) ou *Transmembrane Domains* qui jouent un rôle important dans la formation du canal chlore (7).
- 2 domaines hydrophiles *Nucleotides Binding Domain* (NBD1 et NBD2), qui sont des segments cytoplasmiques de liaison et d'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP). Leur fonction est de contrôler l'ouverture du canal (10,23).
- 1 domaine R régulateur hydrophile (*Regular Domain*), qui est une spécificité de la protéine CFTR, est codé par l'exon (22,25).

Ce domaine R permet la connexion des domaines TMD1 et TMD2 et régule l'ouverture fonctionnelle du canal CFTR *via* les nombreux sites de phosphorylation qu'il possède (26,112–114).

Comme le montre le schéma 14, la mutation F508del se situe entre le domaine NBD1 et les TMD. Cette mutation semble occasionner un défaut de stabilité entre TMD2 et NBD1 et sera étudiée en détail dans ce travail.

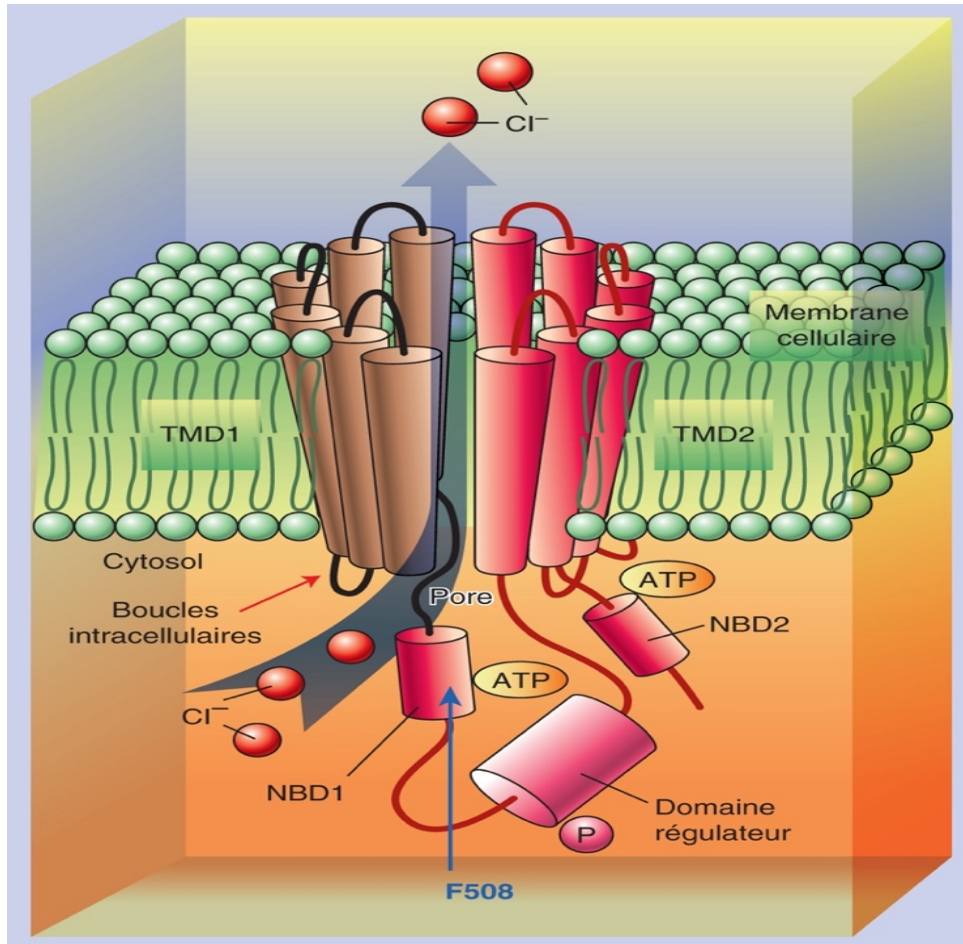


Figure 14 : structure générale de la protéine CFTR fonctionnelle (22)

B. Mécanismes de régulation du canal CFTR

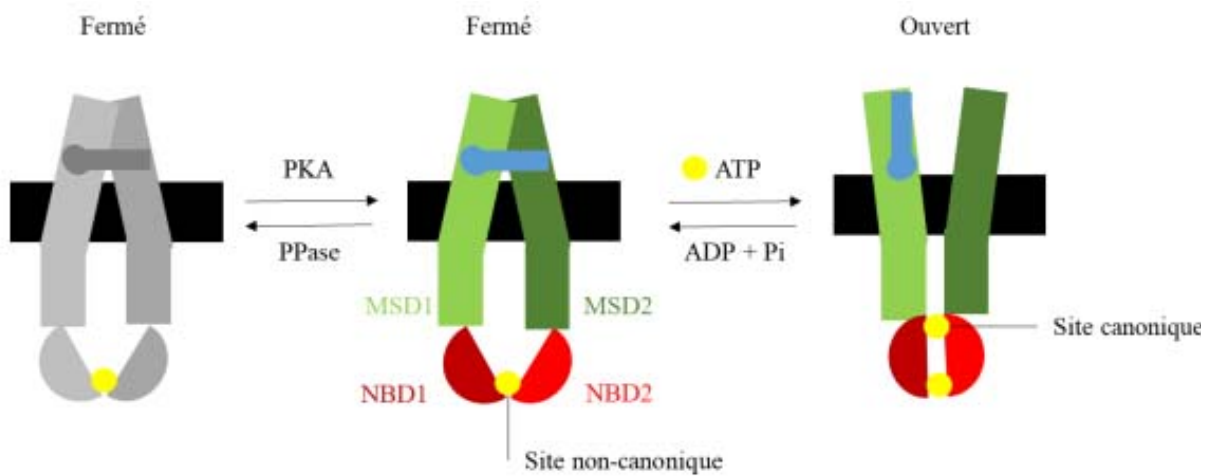


Figure 15 : Mécanismes de régulation du canal CFTR(26)

Au repos, le canal CFTR est inactif, fermé et empêche la sortie des ions Cl^- . L'activation du canal CFTR a lieu lors de la phosphorylation du domaine R par la protéine kinase A (PKA) et la liaison de molécule d'ATP au domaine NBD1. Puis, une autre molécule d'ATP se lie au domaine NBD2, induisant la formation du dimère NBD1-NBD2 et, par conséquent, le changement conformationnel des domaines MSD1 (TMD1) et MSD2 (TMD2) : le canal est ouvert et laisse passer les ions Cl^- . L'hydrolyse de la molécule d'ATP du domaine NBD2 provoque une déstabilisation du dimère et provoque un retour à l'état de repos : le canal est fermé (26). Les mécanismes de régulation du canal CFTR sont schématisés dans la figure 15.

Donc la phosphorylation de l'ATP au niveau du domaine NBD1 entraîne l'ouverture du canal, tandis que l'hydrolyse de l'ATP sur le domaine NBD2 conduit à sa fermeture (7) et c'est l'activité ATPasique qui est le principal moteur du cycle d'ouverture/fermeture du canal (29).

Les études ont prouvé que la durée d'ouverture fonctionnelle et le maintien de la stabilité du canal CFTR dépendaient du nombre de domaines phosphorylés (112).

II.1.3.2. Fonctionnement

Cette protéine intervient dans l'excrétion épithéliale des ions chlorures et hydrogénocarbonates au niveau de l'épithélium permettant la sécrétion d'un mucus fluide (108).

Elle joue un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie cellulaire par sa fonction de transport et de sécrétions d'ions comme le montre le schéma 18 (26).

En effet, la protéine CFTR est un canal anionique qui permet principalement le transport des ions Cl^- en fonction du gradient électrochimique. La sortie d'ions Cl^- s'accompagne d'une sortie d'eau vers la lumière bronchique, ce qui aboutit à l'hydratation et à la fluidité des sécrétions pulmonaires.

La protéine CFTR permet aussi la sécrétion d'ions chlorure, directement et par stimulation d'autres canaux chlorures, et inhibe l'absorption de sodium par l'action sur le canal sodique épithélial (ENaC).

La protéine est également impliquée dans le contrôle des bicarbonates (HCO_3^-), qui régulent le pH intracellulaire, ainsi que dans celui du glutathion, qui joue un rôle puissant d'antioxydant extracellulaire (1,7).

Le canal CFTR a donc une fonction capitale dans l'hydratation des épithélia, dans le volume du liquide extracellulaire, dans la modulation de l'inflammation et dans les propriétés antibactériennes de l'épithélium respiratoire (22,26).

Dans les glandes sudoripares, le flux des ions chlorure est inversé. Chez un individu sain, ils sont absorbés par les canaux excréteurs des glandes exocrines.

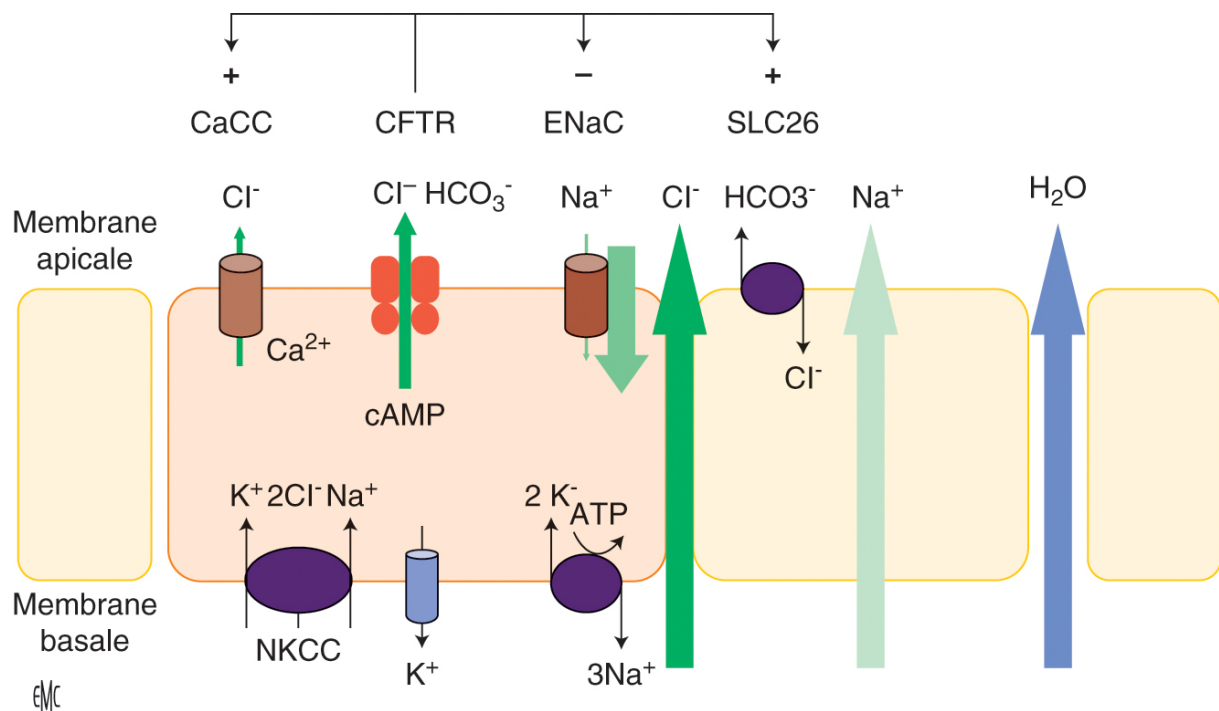


Figure 16 : Modèle transépithélial ionique

Source : Emc physiopathologie

Pour être active, la protéine CFTR doit subir 3 formes de maturation (22) :

- en premier lieu, la protéine est synthétisée de façon individuelle dans le réticulum endoplasmique puis devient thermodynamiquement stable ;
- lorsque la protéine est correctement repliée, elle est adressée à l'appareil de Golgi pour acquérir sa structure fonctionnelle mature ;
- puis se dirige vers la membrane apicale épithéliale.

II.1.4. Mutations

La mucoviscidose est une maladie monogénique à transmission autosome récessive (115).

Les patients atteints de cette pathologie sont porteurs d'au moins 1 mutation du gène CFTR responsable de la mucoviscidose.

À ce jour, environ 2 000 mutations du gène CFTR ont été identifiées. Ces mutations peuvent être soit identiques sur les 2 allèles et sont appelées homozygotie ; soit différentes sur les 2 allèles et sont alors nommées hétérozygotie composite (43). Ces mutations sont classées selon le défaut qu'elles entraînent sur la maturation, la production ou la structure de la protéine CFTR selon la figure 17(1).

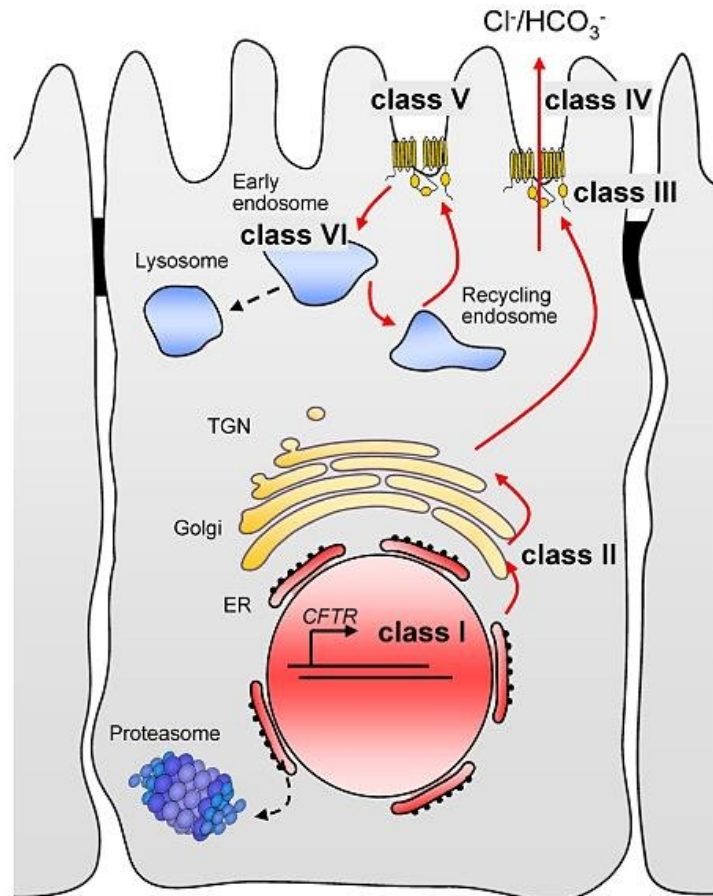


Figure 17 : Les 6 classes de mutations de la protéine CFTR

Les mutations des classes I et II entraînent une absence ou une très faible fonction de la protéine CFTR et sont appelées fonction minimale. Elles correspondent à des formes sévères de la maladie (1).

Les variants de la classe III et IV sont associés à un certain degré de fonction de la protéine CFTR et sont appelés fonction résiduelle (1).

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à la mutation F508del qui représente la mutation la plus fréquente (115).

En effet, la mutation F508del est présente chez 83 % des patients français, soit sous forme homozygote, soit sous forme hétérozygote composite, comme nous le montre le tableau 9 du Registre français de la mucoviscidose ci-dessous.

Il est à noter que la sévérité clinique de la mucoviscidose est aussi influencée par d'autres facteurs tels que les gènes modificateurs, l'environnement et le mode de vie, comme en attestent des profils cliniques très variables chez les patients homozygotes F508del (109).

Tableau 9 : Proportion et âge des patients selon le génotype (18)

| Génotypes | Patients | | Age (années) | | |
|---|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| | Nombre | % | Moyen | Médian | Max |
| F508del / F508del | 3025 | 40.8 | 23.3 | 22.4 | 67.1 |
| F508del / Autre | 3099 | 41.8 | 25.4 | 22.9 | 82.2 |
| Autre / Autre | 1154 | 15.6 | 25.1 | 22.0 | 82.9 |
| Sous Total (génotypes renseignés) | 7278 | 98.1 | 24.5 | 22.6 | 82.9 |
| F508del / Non renseigné | 37 | 0.5 | 39.8 | 38.1 | 86.6 |
| Autre / Non renseigné | 48 | 0.6 | 40.2 | 38.9 | 80.5 |
| Non renseigné / Non renseigné | 55 | 0.7 | 40.2 | 37.7 | 77.7 |
| Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés) | 140 | 1.9 | 40.1 | 38.0 | 86.6 |
| Total | 7418 | 100 | | | |

Registre français de la mucoviscidose 2021

II.1.4.1. La mutation F508 la plus fréquente (22,115)

La mutation F508del appartient à la classe II et est appelée mutation de maturation ou mutation faux sens.

Cette mutation correspond à la délétion de 3 nucléotides aboutissant à l'élimination de la phénylalanine en position 508 ou F508del (116).

La mutation F508del est caractérisée par la production d'une protéine CFTR qui, de par sa non-maturation, est instable et défectueuse. Le canal ainsi muté est très faiblement exprimé à la surface des cellules épithéliales, et les rares canaux présents ne restent pas suffisamment longtemps ouverts. Cette déficience est appelée défaut de *gating* (108,113).

A. Impact sur la physiologie de la protéine (1, 19, 22,108)

La mutation F508del se situe entre le NBD1 et la deuxième boucle cytoplasmique de TMD2, comme le montre la figure 14, et induit un défaut de stabilité entre TMD2 et NBD1 de la protéine CFTR. Ce défaut de stabilité entraîne, durant la synthèse de la protéine, un problème de repliement. La protéine mal repliée sera donc adressée vers les voies de dégradation protéolytique impliquant des protéasomes et des protéines chaperonnes (19,22). Elle sera donc détruite (116).

Par conséquent, la mutation F508del est caractérisée par plusieurs altérations : le défaut de conformation spatiale qui provoque sa destruction, une dysrégulation de la fonction canal CFTR et une demi-vie diminuée au niveau du pôle apical de la cellule épithéliale.

B. Les impacts sur les fonctions de la protéine (107,109,117)

Le dysfonctionnement du canal CFTR entraîne un défaut de présence de protéine au niveau de la surface cellulaire qui induit une altération du trafic intracellulaire du canal CFTR (32), et rompt l'équilibre de l'homéostasie cellulaire étudié précédemment.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, la déficience du canal CFTR est donc responsable d'une déshydratation et d'une acidification des surfaces épithéliales, avec

sécrétion d'un mucus déshydraté et visqueux provoquant l'obstruction des lumières bronchiques, intestinales et pancréatiques (3,36).

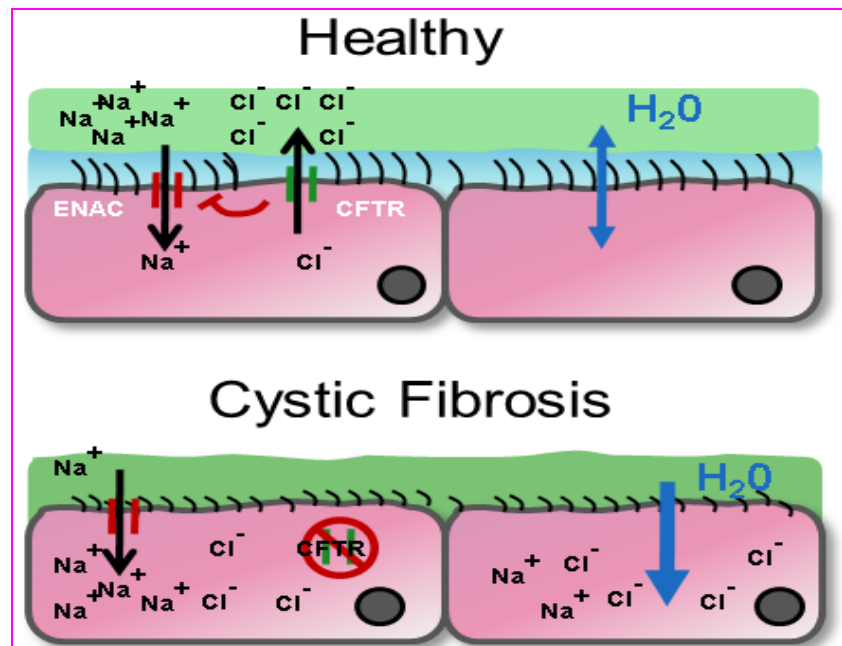


Figure 18 : Altération de l'homéostasie chez le patient atteint de mucoviscidose (119)

Au niveau des glandes sudoripares chez le patient atteint de mucoviscidose, l'altération de la protéine CFTR rend la couche épithéliale imperméable au chlore, qui reste à l'extérieur de la cellule. Donc le chlore sudoral a la particularité d'être inversement proportionnel à l'activité du canal CFT(120).

Cette accumulation d'électrolyte dans la sueur constitue un marqueur traditionnel en mucoviscidose et va être utilisée lors du dépistage avec le test de la sueur qui consiste en la détermination de la concentration en ions chlore dans la sueur (20). L'amplitude de la variation de la concentration sudorale de chlorures peut aller jusqu'à une baisse de 40 à 50 mmol/l, la valeur normale de ce paramètre étant < 30 mmol/l comme l'indique le schéma 19 (113,121,122).

Le défaut de CFTR induit également l'absence de sécrétion de HCO_3^- et la synthèse de liquides biologiques anormalement acides. Sur le plan pulmonaire, l'implication d'un défaut de transport de HCO_3^- (22,112) :

- affecte les propriétés rhéologiques du mucus et augmente sa viscosité ;
- augmente l'activité du canal ENaC ;
- compromet la fonction des cellules immunitaires en favorisant la production de molécules oxydantes toxiques ;
- favorise les capacités de survie de certaines bactéries en diminuant la fonction des peptides antimicrobiens.

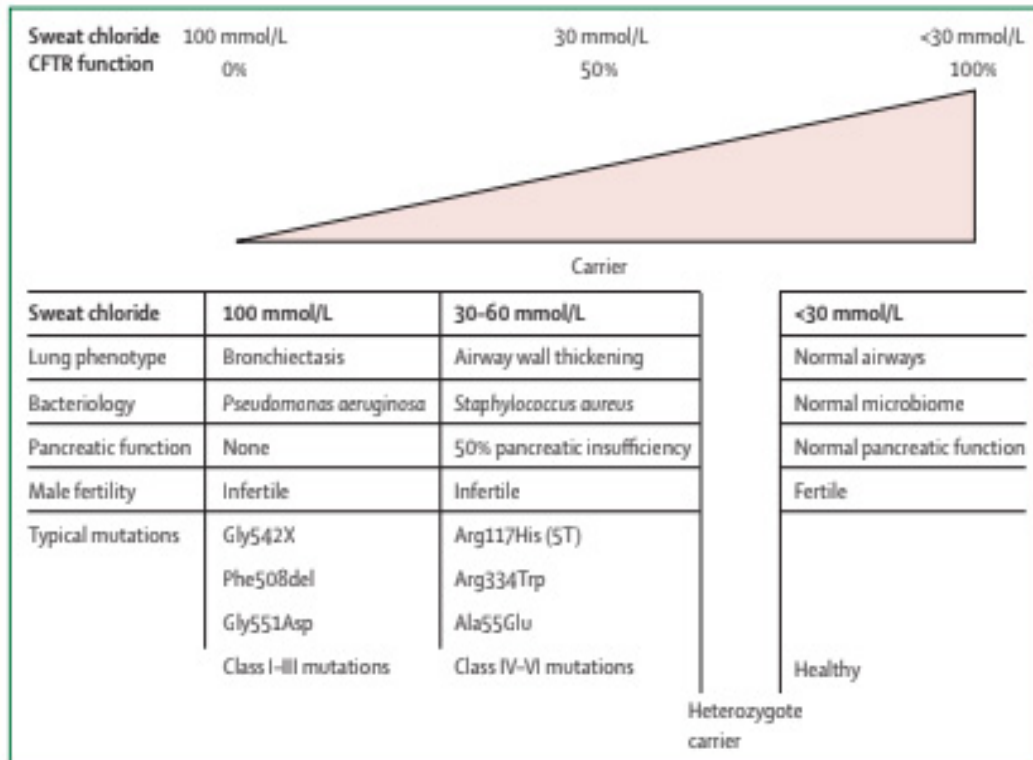


Figure 19 : Impacts de la mutation F508del

Source : Lancet 2016

II.2. Le Kafrio® : premier traitement trithérapie chez les enfants 6 à 11 ans

II.2.1. Généralités (1,32,123)

Depuis la découverte du gène, la prise en charge symptomatique a été le seul arsenal thérapeutique proposé au patient, ne traitant que les conséquences cliniques de la mucoviscidose (22). Elle représente un poids thérapeutique très lourd et ne permet pas d'empêcher la progression de la maladie (20).

De grands espoirs ont porté sur la thérapie génique qui, malgré les recherches toujours en cours, n'a pas d'application clinique à ce jour.

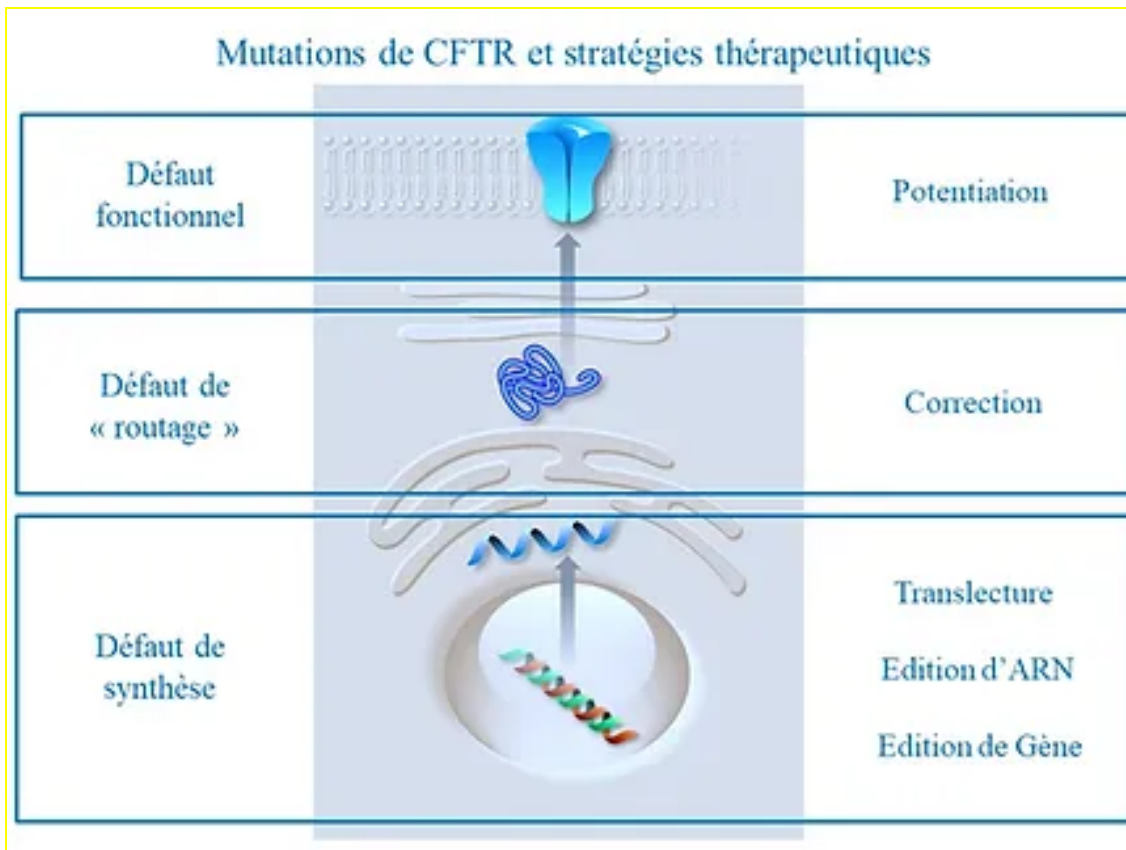


Figure 20 : Stratégies thérapeutiques

Source : Hôpital Necker

Depuis 1991, c'est la compréhension du fonctionnement physiopathologique de la protéine CFTR et la mise en évidence des 2 types d'anomalies provoquées par la mutation F508del qui ont permis l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques spécifiques (108,124).

La plus avancée d'entre elles est celle des modulateurs du canal CFTR du laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* qui constitue le premier traitement étiologique de la maladie (15).

Le laboratoire *Vertex* est un laboratoire international de biotechnologie, spécialisé dans la recherche de médicaments innovants contre les maladies rares, dont fait partie la mucoviscidose. Depuis sa fondation en 1989 – année de l'identification du gène CFTR –, ses chercheurs sont engagés dans la lutte contre cette pathologie et ont réussi à identifier les modulateurs par des études de *screening* moléculaire à haut débit. Le laboratoire *Vertex*, qui est fabricant et exploitant, a ouvert une filiale en France en 2012 (97).

Cette nouvelle classe thérapeutique appelée caftor permet une restauration pharmacologique partielle de l'activité CFTR et vise ainsi à remédier en partie au défaut de synthèse et/ou de fonction de la protéine CFTR (109).

En conséquence, l'action des modulateurs provoque l'augmentation du transport de Cl⁻ à travers la membrane cellulaire.

Aussi, les différentes combinaisons de potentiateurs et correcteurs sont adaptées selon le profil génétique du patient (126).

C'est donc une démarche de médecine de précision qui constitue une révolution dans la prise en charge de la maladie pour plus de 80 % des patients atteints de mucoviscidose (20,23,127–129).

Les bénéfices ressentis chez les patients, pour certaines mutations dès le plus jeune âge, avec l'amélioration des manifestations cliniques de la fonction respiratoire et de la fonction digestive, métamorphosent leur qualité de vie (113).

II.2.1.1. Les modulateurs (1,113,121,130)

Le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* met actuellement à disposition du patient en France 2 types de modulateurs : les potentiateurs et les correcteurs comme le montre la figure 20.

Les potentiateurs, dont le rôle est de restaurer la conductance du canal CFTR en corrigeant les défauts fonctionnels et/ou d'instabilité de la protéine et de permettre le passage des ions chlorures (10,22).

Ils agissent au niveau transmembranaire dès que la CFTR mutée atteint le pôle apical (28,59).

Ce sont donc des stabilisateurs CFTR au niveau de la membrane.

La molécule Ivacaftor est un principe actif du Kaftrio®.

Les correcteurs, dont le rôle est de faciliter la maturation de la protéine en corrigeant le défaut de repliement et donc son transport intracellulaire (107).

Ils agissent au niveau du protéasome et de l'appareil de Golgi.

Ce sont des modulateurs de la protéostasie.

Les molécules Tezacaftor et Elexacaftor sont 2 principes actifs du Kaftrio®.

Il est à noter que l'arrivée de correcteurs de deuxième génération comme l'Elexacaftor marque un tournant majeur dans la prise en charge de la mucoviscidose (1).

A. Historique (1,109)

Afin de traiter le plus grand nombre de patients, le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* a orienté ses recherches sur le variant dominant F508 de la protéine CFTR présent chez plus de 80 % des patients atteints de mucoviscidose.

Après l'échec de la monothérapie avec l'Ivacaftor sur le variant F508del, le bien-fondé de la bithérapie s'est imposé avec l'association d'un correcteur et d'un potentiateur afin de restaurer une partie de la fonction et d'augmenter l'ouverture du canal.

Ces modulateurs pharmacologiques du canal CFTR ont donc été développés puis testés par des essais, randomisés contre placebo, en double insu chez des patients âgés de plus de 12 ans, puis chez des enfants âgés de 6 à 11 ans, tandis que leur pharmacodynamie et leur tolérance étaient documentées chez de plus jeunes enfants et des nourrissons.

Devant les résultats cliniques non probants de la combinaison d'1 correcteur et d'1 potentiateur pour les patients porteurs d'au moins 1 mutation F508del, l'association triple constituée d'1 potentiateur avec 2 correcteurs s'est révélée nécessaire afin de permettre aux malades de mieux respirer.

La trithérapie (Kaftrio®) a été testée dans de nombreuses études cliniques pour les patients âgés de 12 ans et plus, et révèle apporter des bénéfices spectaculaires, notamment au niveau de la fonction respiratoire. Le Kaftrio® a obtenu l'AMM européenne chez les patients âgés de plus de 12 ans en août 2020 et n'a été commercialisé en France que depuis juillet 2021 (131,132).

Comme les signes cliniques de la mucoviscidose se manifestent le plus souvent précocement chez les jeunes enfants, il est essentiel de pouvoir les initier au traitement Kaftrio® le plus tôt possible et donc de procéder à des essais cliniques afin de valider l'efficacité, la tolérance et la sécurité de la trithérapie chez les enfants de 6 à 11 ans (133).

Et c'est à la suite d'un long processus administratif que le remboursement par la CPAM du Kaftrio® pour les patients de 6 à 11 ans a été obtenu le 20 décembre 2022 pour le plus grand soulagement des petits malades, de leurs parents et de l'ensemble des soignants (134).

L'association Vaincre la mucoviscidose, associée à celle de Grégory Lemarchal, a joué un rôle très actif notamment auprès de l'agence européenne des médicaments(132).

Nous allons donc nous intéresser dans ce travail à l'étude d'essais cliniques sur les enfants âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins 1 mutation F508del ainsi qu'à leurs bénéfices *in vitro* et *in situ*.

B. Les modulateurs agissant sur le variant F508del avant le Kaftrio®

Le tableau 10 résume les différents modulateurs présents en France avec les populations ciblées.

a. L'Ivacaftor (7,9,135).

Depuis sa découverte et sa commercialisation en France en juillet 2012, l'Ivacaftor, premier modulateur pharmacologique, a été approuvé pour le traitement de 38 mutations du gène CFTR, sur la base des résultats d'essais cliniques et de recherches *in vitro*. En raison de son mécanisme d'action, Ivacaftor n'est efficace que chez les patients qui ont un certain degré de production de protéine CFTR fonctionnelle et ainsi, en monothérapie, il ne concerne pas les patients homozygotes pour la mutation F508del.

Son mode d'action, sa posologie et ses effets bénéfiques seront développés dans le paragraphe spécifique au Kaftrio®.

L'Ivacaftor bénéficie de 2 statuts particuliers (10,136) :

- celui de médicament orphelin qui permet d'encourager la recherche, le développement et la commercialisation,
- celui d'évaluation accélérée, étant considéré d'intérêt majeur pour la santé publique ; son délai d'examen sera réduit à 150 jours au lieu de 210 jours (10).

Cette molécule est le seul modulateur à pouvoir être utilisé en monothérapie, en bithérapie et en trithérapie.

1) Indication (137)

Son indication dépend du type de mutation, de l'association ou non d'autres modulateurs et de la forme galénique (comprimés-granulés) comme le montre le tableau 10. Son efficacité remarquable a été démontrée sur la mutation de classe III en monothérapie.

Indications thérapeutiques de Kalydeco® :

- en monothérapie : dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus, atteints de mucoviscidose porteuse d'une mutation R117H du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) ;
- en bithérapie : en association avec Tezacaftor comprimé, dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et en association avec Lumacaftor pour d'autres mutations.

Tableau 10 : Les modulateurs disponibles en France en décembre 2022(138)

| Modulateurs | Mutations | Année de prise en charge | Age | Population cible en France |
|---|--|--------------------------|--------------|----------------------------|
| Ivacaftor (Kalydeco®) | Au moins une mutation G551D | 2012 | ≥ 6 ans | 80 patients |
| | | 2014 | ≥ 6 ans | 160 patients |
| | Au moins une mutation de classe III : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R | 2016 | ≥ 2 ans | 30 patients |
| | | 2019 | ≥ 1 an | Moins de 5 patients |
| | | 2020 | ≥ 6 mois | Moins de 5 patients |
| | | 2021 | ≥ 4 mois | Moins de 5 patients |
| Au moins une mutation de classe III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R) ou une mutation R117H (non remboursé pour cette mutation) | 2021 | ≥ 4 mois | 130 patients | |
| Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®) | Homozygotes pour la mutation ΔF508 | 2016 | ≥ 12 ans | 1700 patients |
| 2018 | | ≥ 6 ans | 530 patients | |
| 2019 | | ≥ 2 ans | 270 patients | |
| Tezacaftor + Ivacaftor (Symkevi®) | Homozygotes pour la mutation ΔF508 ou hétérozygotes pour la mutation ΔF508et porteurs d'une des mutations suivantes : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849 + 10kbC→T | 2020 | ≥ 12 ans | 2310 patients |
| | | 2021 | ≥ 6 ans | 600 patients |
| Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (Kaftrio®) | Homozygotes pour la mutation ΔF508 ou hétérozygotes pour la mutation ΔF508 et porteurs d'une mutation à fonction minimale | 2020 | ≥ 12 ans | 3000 patients |
| | | 2021 | ≥ 12 ans | 530 patients |
| | Au moins une mutation ΔF508 | 2022 | ≥ 6 ans | 920 patients |

2) Essais cliniques concernant la mutation F508del

Une étude clinique de l'Ivacaftor en monothérapie chez des patients homozygotes F508del, de phase 2 randomisée, contrôlée contre placebo d'une durée de 16 semaines, montre un très faible impact sur la VEMS ainsi que sur la concentration du chlore sudoral. Il a été conclu que l'Ivacaftor en monothérapie n'est pas efficace pour les patients homozygotes F508del (2,20). Ce modulateur n'est donc pas utilisé en monothérapie pour la mutation F508del comme le démontre le tableau ci-dessus.

3) Posologie

Sa posologie dépend de l'âge du patient, du type de mutation et de son indication.

b. Bithérapie pour les enfants 6-11 ans

Il est nécessaire de combiner le correcteur avec un potentiateur afin de corriger le défaut de « *gating* » et rendre fonctionnelle la CFTR (1).

En France, le laboratoire *Vertex Pharmaceuticals* propose une bithérapie d'un potentiateur avec un correcteur sous 2 associations :

- Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®)
- Tezacaftor + Ivacaftor (Symkevi®)

Le mode d'action des molécules Ivacaftor et Tezacaftor sera analysé dans l'étude de la trithérapie.

1) Lumacaftor + Ivacaftor (Orkambi®) associé au Kalydeco® (139)

Indications

Orkambi® 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.

Essais cliniques

La bithérapie a été évaluée chez 58 enfants âgés de 6 à 12 ans homozygotes pour la mutation F508del. (28). La tolérance de cette combinaison médicamenteuse est relativement médiocre dans la vraie vie. Les troubles digestifs et/ou hépatiques ont entraîné l'arrêt définitif du traitement pour 18 % des patients traités dans les 45 CRCM de France.

Posologie et dosage

Orkambi® se présente sous forme de comprimés et comporte 2 dosages en 100 mg/125 mg et 200 mg/125 mg. La posologie pour un enfant de 6 ans et plus est de 2 comprimés de 100 mg/125 mg toutes les 12 h.

Le mode d'administration est identique à tous les autres modulateurs avec une prise alimentaire riche en graisses.

2) Tezacaftor + Ivacaftor (Symkevi®) associé au Kalydeco® (140)

L'effet de Symkevi® 100 mg/150 mg (Tezacaftor/Ivacaftor) est optimal en prise avec le Kalydeco® (Ivacaftor). C'est une bithérapie de deuxième génération

Indications

Avant l'arrivée de Kaftrio[®], cette bithérapie a été le traitement de référence des patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations à fonction résiduelle du gène CFTR, détaillée dans le tableau 10.

Essais cliniques

Un essai de phase 3 était mené en ouvert chez 70 enfants âgés de 6 à 12 ans homozygotes F508del ou hétérozygotes composites avec mutation résiduelle selon la phase ou pharmacodynamique et la phase B ou tolérance, pendant 24 semaines (43).

Dans l'ensemble, la bithérapie améliorait significativement la fonction pulmonaire et était bien tolérée.

Posologie, dosage

Le Symkevi[®] se présente sous forme de comprimés et comporte 2 dosages.

La posologie est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Posologie du Symkevi[®]

| Âge | Matin (1 comprimé) | Soir (1 comprimé) |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| 6 à < 12 ans, poids < 30 kg | Tezacaftor/Ivacaftor 50 mg/75 mg | Ivacaftor 75 mg |
| 6 à < 12 ans, poids ≥ 30 kg | Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg | Ivacaftor 150 mg |

C. Conclusion

Les thérapies étudiées ciblent de nombreuses mutations, mais aucune d'entre elles n'est efficace sur les patients porteurs de la mutation F508del hétérozygote à fonction minimale. (20,109)

II.2.1.2. Indication Kaftrio[®]/Kalydeco[®] (11,137,141)

Selon la HAS, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés afin de prévenir les complications de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Pour y répondre, le laboratoire *Vertex* a mis au point la trithérapie Kaftrio[®], en association avec l'Ivacaftor (Kalydeco[®]), dont l'indication précise est le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins 1 mutation F508del du gène CFTR.

Dans la stratégie thérapeutique de la mucoviscidose, la place de référence du Kaftrio®/Kalydeco® est reconnue et permet sa prescription en première intention.

De plus, cette trithérapie permet la prise en charge des variants F508del non corrigés par une autre combinaison de modulateur hétérozygote composite avec variant minimal (1).

Le Kaftrio® est destiné à un traitement au long cours.

II.2.1.3. AMM Kaftrio®-Kalydeco® pour les enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation F508del (132,134,136)

Chez les patients âgés de 6 ans et plus, Kaftrio® a obtenu sa commercialisation en France en décembre 2022.

Le parcours administratif du Kaftrio® et Kalydeco® est détaillé dans la figure 27 dans leur indication et dans leur remboursement, pour les enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.

Pour cette indication, Kaftrio® et Kalydeco® ont reçu une extension d'AMM de l'agence européenne accordée en janvier 2022, puis une autorisation d'accès précoce en France a été accordée à Kaftrio® et Kalydeco® en mars 2022 dans l'indication suivante : traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. Les patients homozygotes sont donc exclus de ce dispositif d'accès précoce en mars 2022.

En mai 2022, la commission de transparence positionne l'association Kaftrio® et Kalydeco® en place de référence dans la stratégie thérapeutique. Cette association devient le traitement de première intention et est donc prescrite d'emblée pour les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins 1 mutation F508del du gène CFTR. De plus, un nouveau dosage de Kaftrio® pour les enfants de moins de 30 kg est commercialisé en France (11,143).

Le 20 décembre 2022, par 3 arrêtés publiés au *Journal officiel*, le nouveau périmètre de prise en charge correspond à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Figure 27 : En France, parcours administratif du Kafrio® et du Kalydeco® concernant les enfants atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins 1 mutation F508del

| ENFANTS CONCERNES AGE/POIDS | MUTATION F508 DEL PERIMETRE | DATE | ORGANISME | AUTORISATION | KAFRIO | | KALYDECO | |
|------------------------------------|--|-----------|--|--|--------------------------|-----------|--------------------------|-----|
| | | | | | DOSAGE en mg COMPRIME | | DOSAGE en mg COMPRIME | |
| | | | | | 37/25/50 | 25/50/100 | 75 | 150 |
| 6- 11 ANS | | janv-22 | AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT | EXTENSION AMM | | | | |
| 6- 11 ANS | HETEROZYGOTE AVEC UNE MUTATION A FONCTION MINIMALE | mars-22 | EVALUATION MEDICO - ECONOMIQUE + COMITÉ DE TRANSPARENCE (CT) de L'HAS | AUTORISATION ACCES PRECOCE EN MILIEU HOSPITALIER | X | | X | X |
| 6- 11 ANS | | mai-22 | CT (HAS) | SMR ASMR NIVEAU II ASMR NIVEAU IV | | X | X | X |
| 6- 11 ANS moins de 30 KG | PORTEUR D'AU MOINS UNE MUTATION F508 del | mai-22 | CT (HAS) | PLACE DE REFERENCE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE et MISE A DISPOSITION NOUVEAU DOSAGE POUR KAFTRIO | X | | X | X |
| 6- 11 ANS moins de 30 KG | PORTEUR D'AU MOINS UNE MUTATION F508 del | 20-déc-22 | JOURNAL OFFICIEL : 3 ARRÊTES | DOUBLE EXTENSION DE PRISE EN CHARGE EN COHERENCE AVEC LE SCHEMA THERAPEUTIQUE * PRISE EN CHARGE DU REMBOURSEMENT * AGREMENT AUX COLLECTIVITES MISE A DISPOSITION du KAFTRIO DOSAGE 37,5mg | X | | X | X |
| | PORTEUR D'AU MOINS | | | | X | | | |

II.2.1.4. Remboursement du Kalydeco® et Kaftrio® et surveillance (132,136)

A. Remboursement

Le remboursement des modulateurs commandés en pharmacie de ville est conditionné au respect des règles de prescription applicables à ces médicaments (144) :

- ordonnance de médicament d'exception inscrit sur la liste 1 ;
- prescription initiale hospitalière semestrielle par un médecin possédant une expérience dans le traitement de la mucoviscidose avec un renouvellement non restreint ;

L'ordonnance de médicament d'exception comporte 4 volets : 1 pour le patient, 2 pour l'assurance maladie et 1 pour le pharmacien. L'ordonnance initiale devra être présentée lors du renouvellement (11).

Le prix est fixé par le laboratoire *Vertex*, le CEPS (Comité économique des produits de santé), le syndicat industriel et le ministère de la Santé.

Le prix de Kaftrio® pour 1 boîte de 56 comprimés est de : 10 158,27 €

Le prix du Kalydeco® 75 mg pour 1 boîte de 28 comprimés est de 5 748,26 €.

Leur remboursement sera de 65 % par la Sécurité sociale.

B. Surveillance

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté suivant des modalités précises (144).

II.2.2. Structure des molécules de la trithérapie et galénique

II.2.2.1. Structure des molécules et galénique

A. Le potentiateur : Ivacaftor

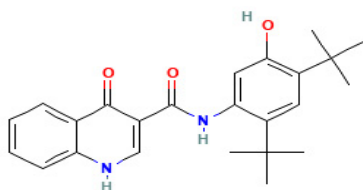


Figure 21 : Structure chimique Ivacaftor



Figure 22 : Kalydeco®, comprimés 75 mg

B. Les correcteurs : Elexacaftor et Tezacaftor

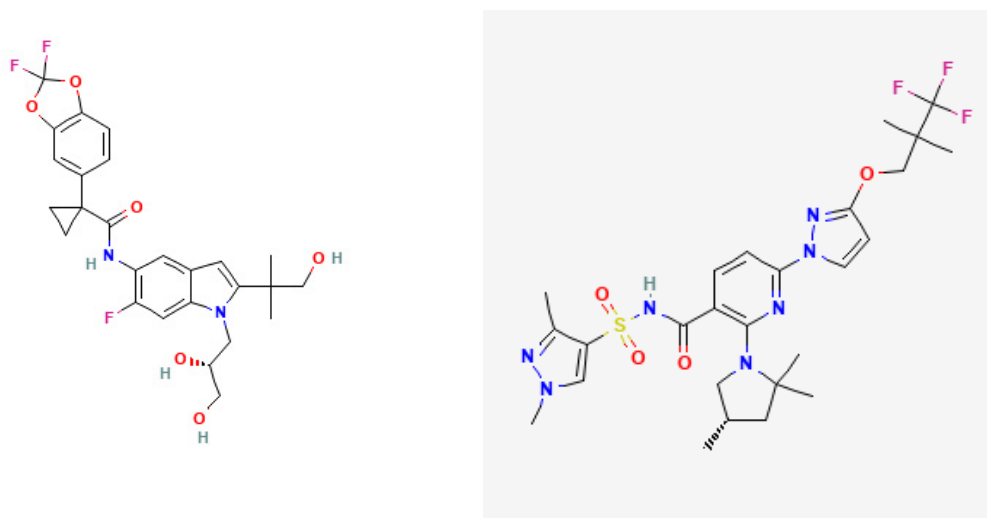


Figure 23 : structures chimiques du Tezacaftor et de l'Elexacaftor



Figure 24 : Boîte de Kaftrio® 56 comprimés

La boîte de Kaftrio® comprimés contient 56 comprimés de couleur orange répartis en 4 plaquettes de 14. Il est disponible en pharmacie sur commande directe auprès du laboratoire *Vertex* via un bon de commande spécifique (10,145).

Kaftrio® comprimés se présente sous forme de 2 dosages dont voici la composition :

Tableau 12 : Posologie du Kaftrio®

| | Comprime 37,5/25/50 mg | Comprimé 75/50/100 mg |
|-------------|------------------------|-----------------------|
| Ivacaftor | 37, 5 mg | 75 mg |
| Tezacaftor | 25 mg | 50 mg |
| Elexacaftor | 50 mg | 100 mg |

II.2.2.2. Mode d'administration du Kaftrio® et du Kalydeco® (132,136)

L'administration des comprimés doit se faire par voie orale. Il convient de préciser que les comprimés doivent être avalés en entier, sans être ni croqués, ni cassés, ni fractionnés.

Le Kaftrio® et Kalydeco® doivent être pris avec un repas ou une collation riche en graisses afin de maximiser l'absorption des principes actifs. La prise suivante doit être espacée d'environ 12 h.

De plus, il est fortement déconseillé la prise d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse ainsi que du millepertuis (*Hypericum perforatum*), étant des modulateurs des cytochromes impliqués dans le métabolisme de nombreux médicaments.

II.2.3. Mécanismes d'action de la trithérapie (126,130)

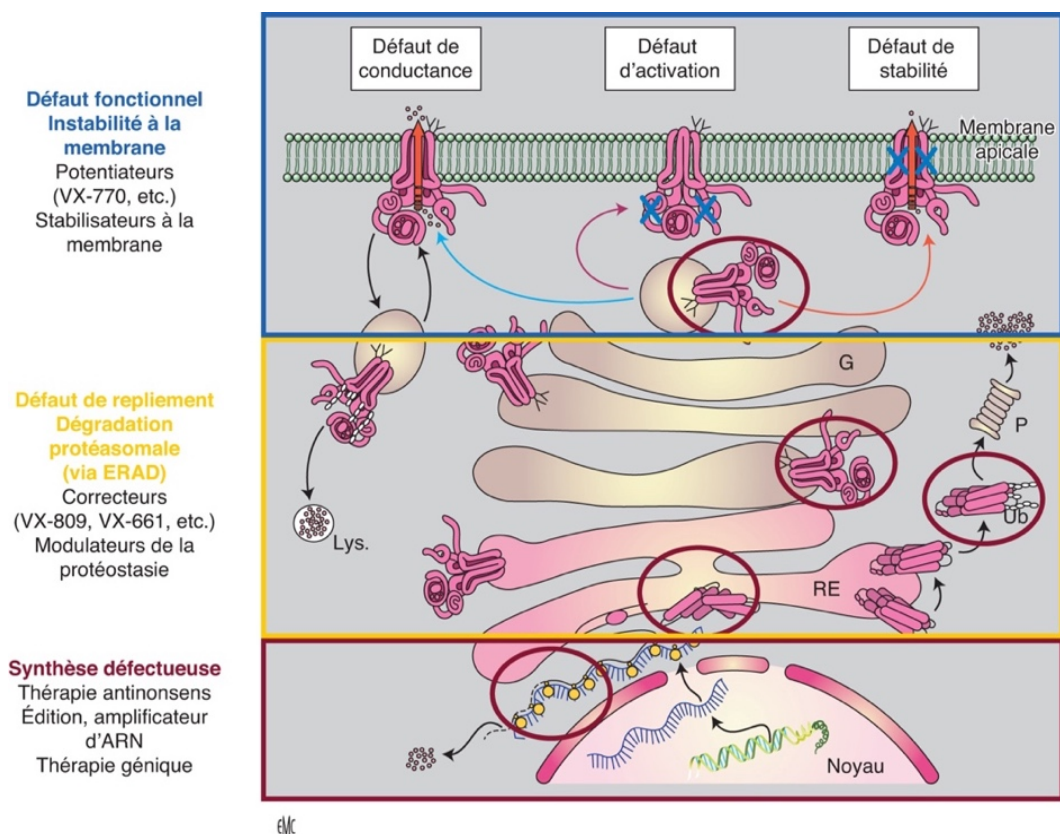


Figure 25 : Mécanisme d'action des différents modulateurs (22)

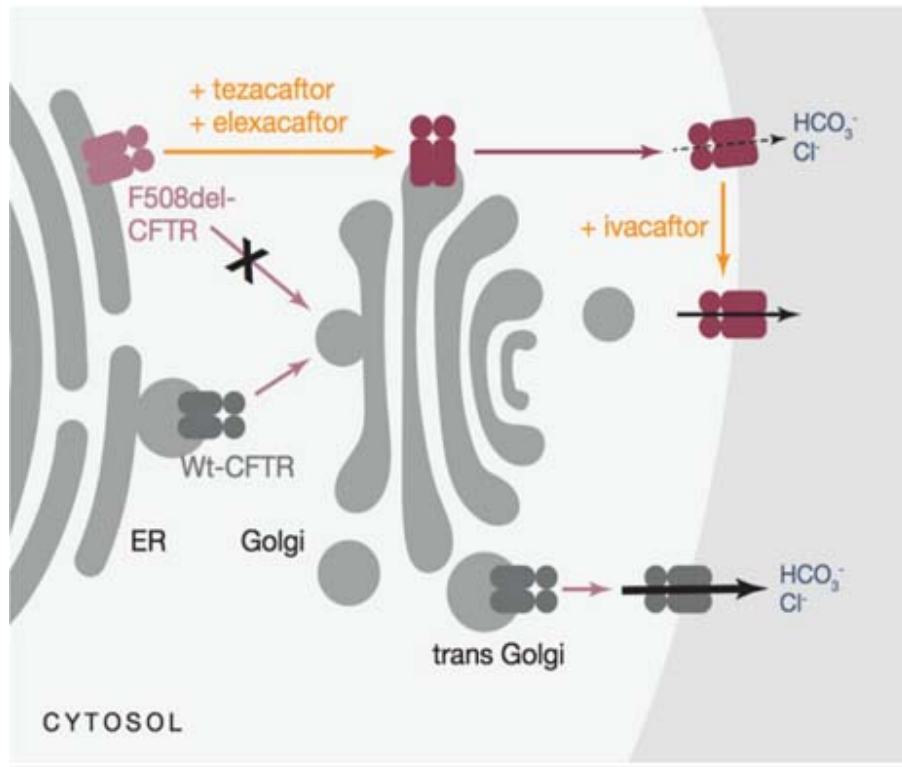


Figure 26 : Mécanisme d'action du Kafrio® (137)

II.2.3.1. Le potentiateur Ivacaftor (135).

En 2012, l'Ivacaftor (Kalydeco®), nommé VX-770, a été le premier modulateur pharmacologique de la fonction CFTR approuvé dans le traitement de la mucoviscidose par la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) et a été commercialisé en France.

Ivacaftor est un potentiateur CFTR, qui se lie à la protéine CFTR pour favoriser son ouverture à la surface de la cellule, afin que les chlorures et l'eau puissent être transportés efficacement à travers la membrane cellulaire.

Son mécanisme précis est toujours en cours d'étude. Il est probable que l'Ivacaftor stabilise l'état ouvert du canal dès que sa position transmembranaire est atteinte (28) en ciblant son action au niveau des 2 nucléotides *binding domains* (NBD1 et NBD2) situés à l'extrémité cellulaire du CFTR. Ce rôle aurait pour conséquence de provoquer soit l'augmentation de la vitesse d'ouverture ATP dépendante, soit le ralentissement de la vitesse de fermeture du canal (1). La conductance du canal CFTR est alors restaurée et par conséquent, le flux de Cl^- augmenté (10, 20, 23,113).

Une hypothèse sérieuse indique une autre action de l'Ivacaftor qui aurait une incidence sur la réduction significative du taux de positivité des cultures *Pseudomonas aeruginosa* et d'*aspergillus*. L'Ivacaftor pourrait alors restaurer la flore respiratoire soit partiellement, soit en totalité (19,126).

II.2.3.2. Les correcteurs (109)

Ces correcteurs sont appelés modulateurs de la protéostasie (20).

A. Le Tezacaftor (1)

Le Tezacaftor, nommé VX-661, est un correcteur dit de première génération, qui va agir directement sur la protéine CFTR défectueuse. Ce pharmaco-modulateur améliore la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine et en conséquence augmente la quantité de protéines fonctionnelles à la surface de la cellule (7).

B. L'Elexacaftor (1,27,137)

L'Elexacaftor, nommé VX-445, est une nouvelle génération de correcteur qui a pour but de restaurer la fonction canal de la protéine CFTR.

Son mécanisme d'action n'est pas complètement déterminé. On suppose que ce correcteur de CFTR serait spécifique du domaine de liaison NBD1 du CFTR F508del. L'Elexacaftor pourrait se lier au NBD1 et permettrait une interface NBD1-TMD1. La protéine mutée serait ainsi stabilisée et sa demi-vie de la protéine augmentée.

De plus, ce modulateur a 2 particularités. En effet, l'Elexacaftor est actif sur les patients homozygotes pour la mutation F508del, car il agit même en l'absence de protéine CFTR et aurait une possible composante potentiatrice en augmentant la stabilité de la protéine mutée (10).

L'Elexacaftor et le Tezacaftor stabilisent la protéine CFTR mutée F508del *via* les domaines transmembranaires (TMD1 et TMD2) en se liant à des sites différents.

Les 2 correcteurs Elexacaftor et Tezacaftor ont donc une action synergique et provoquent l'augmentation de la quantité de protéine fonctionnelle CFTR F508del. Ce tout particulièrement au niveau de la surface des cellules de l'épithélium bronchique, notamment pour les patients F508del/508del.

En effet, les impacts diffèrent selon les variants de la mutation F508del et l'augmentation induite serait de moindre importance pour les patients F508del/variant avec une fonction minimale (106,109,133)

C. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (115,123,138–140)

L'effet combiné de Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor induit une élévation importante du nombre de protéines matures F508del-CFTR au niveau de la membrane cellulaire et améliore leur fonctionnement à la surface cellulaire, entraînant une augmentation de l'activité du canal CFTR, mesurée par le transport des ions chlorures par le canal.

Effectivement, il a été prouvé *in vitro* que la trithérapie augmente de 200 à 300 % le flux de Cl⁻ transmembranaire (1).

En ce qui concerne les mutations du gène CFTR autres que F508del sur le second allèle, les études ne démontrent pas clairement si, et dans quelle mesure, l'association Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor augmente également la quantité de ces variants de la protéine CFTR à la surface cellulaire et potentialise la probabilité d'ouverture du canal (103).

En conséquence, l'association Kaftrio® et Kalydeco® permet de mieux respirer en améliorant la fonction pulmonaire.

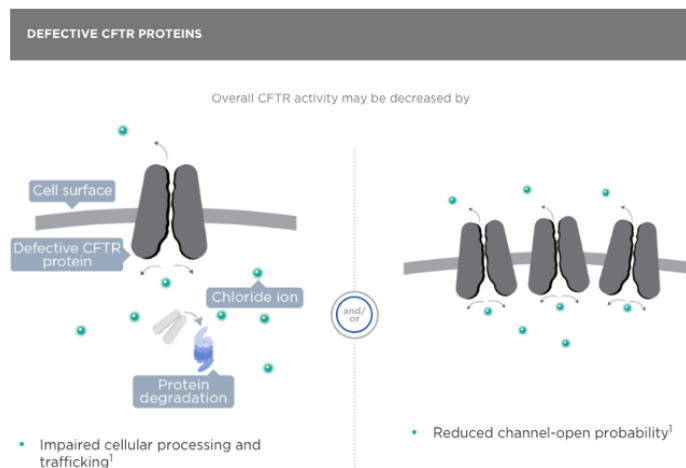


Figure 27 : Cibles d'action du Kaftrio®(125)

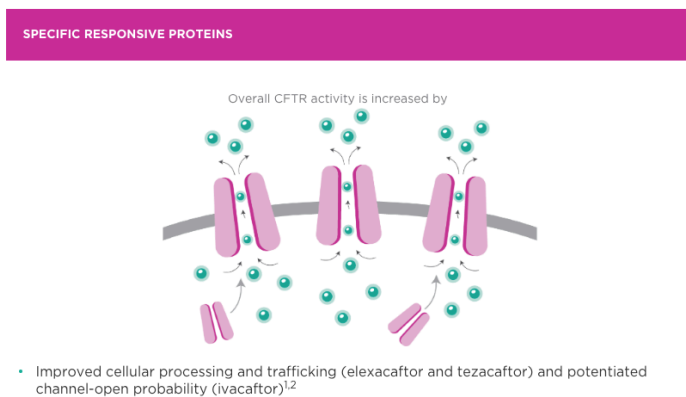


Figure 28 : Mode d'action du Kaftrio®(125)

II.2.4. Posologie, interactions et précaution d'emploi (145)

II.2.4.1. La posologie

Le dosage du Kaftrio® et du Kalydeco® dépend du poids de l'enfant :

- l'enfant de moins de 30 kg prendra 2 comprimés de Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) de 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin et 1 comprimé le soir d'Ivacaftor (Kalydeco®) de 75 mg ;
- l'enfant de plus de 30 kg prendra 2 comprimés de Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) de 75 mg/50 mg/100 mg le matin et 1 comprimé le soir d'Ivacaftor (Kalydeco®) de 150 mg.

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

Tableau 13 : Posologie du Kaftrio® et du Kalydeco®

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

A. Interactions - Précautions d'emploi (2,113,132,141)

Les caftors possèdent un métabolisme hépatique important et sont principalement métabolisés par les enzymes hépatiques CYP3A et sont les substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) (113).

On distingue des inhibiteurs enzymatiques des CYP3A et des inducteurs enzymatiques des CYP3A.

a. Les inhibiteurs enzymatiques de CYP3A

Ces inhibiteurs enzymatiques entraînent une inhibition du métabolisme des principes actifs et le ralentissement de leur élimination. Les principes actifs s'accumulent ainsi au sein de l'organisme, c'est pourquoi un ajustement des posologies doit être réalisé en cas de co-administration.

Les posologies d'Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor et de l'Ivacaftor doivent être donc diminuées en fonction du type d'inhibiteurs du CYP3A.

1) Les posologies en co-administration avec un inhibiteur modéré de CYP3A

Cela concerne par exemple les molécules suivantes : le fluconazole, l'érythromycine ou le vérapamil.

Il est préconisé de poursuivre le traitement avec 2 comprimés d'Ivacaftor et 1 comprimé d'Ivacaftor 1 j/2, la dose du soir d'Ivacaftor ne doit pas être prise.

Tableau 14 : Posologie adaptée du Kaftrio® et du Kalydeco® aux inhibiteurs modérés du CYP3A

| Inhibiteurs modérés du CYP3A | | | | |
|------------------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4* |
| Dose du matin | Deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX | Un comprimé d'IVA | Deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX | Un comprimé d'IVA |
| Dose du soir [†] | Pas de prise | | | |

2) La posologie en co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A

Cela s'applique par exemple au kétoconazole, à l'itraconazole, au posaconazole, au voriconazole, au télichromycine et à la clarithromycine.

La posologie est de 2 comprimés d'Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 2 fois par semaine, en respectant un intervalle de 3 à 4 j. La dose d'Ivacaftor ne doit pas être prise le soir.

Tableau 15 : posologie adaptée du Kaftrio® et du Kalydeco® aux inhibiteurs puissant du CYP3A

| Inhibiteurs puissants du CYP3A | | | | |
|--------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|------------------------------|
| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 [†] |
| Dose du matin | Deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX | Pas de prise | Pas de prise | Deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX |
| Dose du soir [†] | Pas de prise | | | |

b. La posologie en co-administration avec un inducteur du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A diminue l'absorption de l'Ivacaftor, du Tezacaftor et de l'Elexacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.

Par conséquent, l'administration simultanée avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée.

A- Précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique (137,141)

Il a été constaté un taux de transaminases et/ou de bilirubine augmenté chez certains patients sous traitement Kaftrio® et Kalydeco® (28).

Le contrôle de ces paramètres est donc conseillé à l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois pendant la première année, puis 1 fois par an.

Les posologies chez les patients insuffisants hépatiques sont adaptées suivant la classification de *Child-Pugh* (tableau 16).

- pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou de classe A : leurs posologies ne doivent pas être ajustées ;
- pour les patients en insuffisance modérée ou de classe B : le Kaftrio® sera administré en cas de nécessité médicale absolue. Le patient prendra, 1 j/2, 2 comprimés de Kaftrio® et 1 comprimé de Kaftrio®. La prise de Kalydeco® est suspendue.
- pour les patients en insuffisance sévère ou en classe C : le Kaftrio® n'est pas indiqué.

Tableau 16 : Posologie adaptée Kaftrio® et du Kalydeco en fonction de la classification de *Child-Pugh*

| | Légère (Child-Pugh de classe A) | Modérée (Child-Pugh de classe B)* | Sévère (Child-Pugh de classe C) |
|-------|---|---|---------------------------------|
| Matin | Pas d'adaptation de la posologie (deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX) | Utilisation non recommandée* En cas d'utilisation : deux comprimés d'IVA/TEZ/ELX en alternance avec un comprimé d'IVA/TEZ/ELX un jour sur deux | Ne doit pas être utilisé |
| Soir | Pas d'adaptation de la posologie (un comprimé d'IVA) | Pas de prise d'IVA | Ne doit pas être utilisé |

B. Effets bénéfiques (109)

L'association d'un potentiateur et de 2 correcteurs du canal CFTR (Kaftrio®) révèle apporter des bénéfices spectaculaires, notamment au niveau de la fonction respiratoire des enfants.

Ce travail a pour objectif de mettre en lumière l'ensemble des bénéfices dans la vie quotidienne des enfants de 6 à 11 ans éligibles au traitement par trithérapie, cliniquement reconnus ou ressentis.

II.2.4.2. Bénéfices selon les essais cliniques

L'ensemble des nombreuses études cliniques démontrent pour les patients âgés de 12 ans et plus, porteurs de la mutation F508del (homozygote et hétérozygote), de très importants bénéfices sur les manifestations cliniques ainsi qu'une bonne tolérance.

Mais les signes cliniques de la mucoviscidose se manifestant le plus souvent précocement chez les jeunes enfants, il est essentiel de pouvoir initier le traitement Kaftrio® le plus tôt possible et donc de procéder à des essais cliniques chez les enfants de 6 à 11 ans afin de valider l'efficacité, la tolérance et la sécurité de la trithérapie (133).

A. L'étude Zemanick en association avec le laboratoire Vertex

Essai clinique évaluant l'efficacité de l'Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor en observationnel chez les patients âgés de 6 à 11 ans porteurs d'au moins une mutation F508del (109,130,133,141,145).

Publiée en 2021, l'étude Zemanick porte sur le Kaftrio® associé au Kalydeco® en prise orale. C'est une étude en phase III, observationnelle, conduite sur 21 sites dans 5 pays d'août 2019 à août 2020, d'une durée de 24 semaines menée chez 66 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen à l'inclusion : 9,3 ans) homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale (MF). Il est à noter que les patients sont éligibles si leur VEMS est supérieur ou égal à 40 % de la valeur théorique et que leur génotype CFTR F508 a été confirmé par *screening*.

Tableau 17 : Caractéristiques démographique et clinique des patients en fonction de leur génotype (133)

| | ELX/TEZ/IVA | | |
|--|------------------------|---------------|--------------|
| | All Patients (N = 66)* | F/MF (N = 37) | F/F (N = 29) |
| Sex, F, n (%) | 39 (59.1) | 22 (59.5) | 17 (58.6) |
| Age at baseline, mean (SD), yr | 9.3 (1.9) | 9.7 (1.8) | 8.8 (1.9) |
| Race, n (%) [†] | | | |
| White | 58 (87.9) | 33 (89.2) | 25 (86.2) |
| Black or African American | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 1 (1.5) | 1 (2.7) | 0 |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 |
| Not collected per local regulations | 8 (12.1) | 4 (10.8) | 4 (13.8) |
| Geographic region, n (%) | | | |
| North America | 47 (71.2) | 27 (73.0) | 20 (69.0) |
| Europe and Australia | 19 (28.8) | 10 (27.0) | 9 (31.0) |
| Weight, mean (SD), kg | 30.0 (7.7) | 31.4 (7.9) | 28.2 (7.3) |
| Weight distribution, n (%) | | | |
| <30 kg | 36 (54.5) | 20 (54.1) | 16 (55.2) |
| ≥30 kg | 30 (45.5) | 17 (45.9) | 13 (44.8) |
| Weight-for-age z-score, mean (SD) | -0.22 (0.76) | -0.20 (0.87) | -0.23 (0.59) |
| Height, mean (SD), cm | 134.1 (12.3) | 136.9 (12.0) | 130.4 (11.9) |
| Height-for-age z-score, mean (SD) | -0.11 (0.98) | -0.01 (1.03) | -0.23 (0.91) |
| BMI, mean (SD), kg/m ² | 16.39 (1.69) | 16.50 (1.77) | 16.26 (1.61) |
| BMI-for-age z-score, mean (SD) | -0.16 (0.74) | -0.21 (0.84) | -0.10 (0.61) |
| ppFEV ₁ , mean (SD) [‡] | 88.8 (17.7) | 89.8 (17.5) | 87.3 (18.3) |
| ppFEV ₁ category, n (%) | | | |
| <70 | 10 (15.2) | 5 (13.5) | 5 (17.2) |
| ≥70–≤90 | 22 (33.3) | 15 (40.5) | 7 (24.1) |
| >90 | 30 (45.5) | 17 (45.9) | 13 (44.8) |
| Missing data | 4 (6.1) | 0 | 4 (13.8) |
| Sweat chloride concentration, mean (SD), mmol/L [§] | 102.2 (9.1) | 104.4 (7.2) | 99.3 (10.8) |
| CFQ-R respiratory domain score, mean (SD) points | 80.3 (15.2) | 79.1 (17.3) | 81.8 (12.0) |
| LCI _{2.5} , mean (SD), units | 9.77 (2.68) | 9.34 (1.82) | 10.26 (3.36) |

L'objectif de cet essai est double (98).

Le critère d'évaluation principal est la mise en évidence du profil de sécurité et de tolérance du Kaftrio® chez les patients âgés de 6 à 11 ans.

Les critères d'évaluation secondaires sont l'étude de la pharmacodynamique, l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et des paramètres nutritionnels.

La posologie est adaptée au poids de l'enfant :

- L'enfant de moins de 30 kg reçoit 2 comprimés d'Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin et 1 comprimé d'Ivacaftor 75 mg le soir, soit 50 % de la posologie adulte ;
- L'enfant de plus de 30 kg reçoit 2 comprimés d'Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin et un comprimé d'Ivacaftor 150 mg le soir, soit la posologie adulte.

Au cours des 24 semaines de traitement en ouvert, l'essai a démontré que pour 54,5 % des enfants les effets indésirables ressentis ont été légers et pour 42,4 % d'entre eux, les effets ont été modérés (97). Les effets secondaires les plus souvent ressentis sont identiques à ceux des patients plus âgés, avec majoritairement de la toux pour 43 % d'entre eux, des maux de tête pour 24 % et de la fièvre pour 21,2 % ainsi que des rashes légers ou modérés pour 12,1 % des enfants (146).

En conclusion, cette étude confirme que les profils de sécurité et de tolérance du Kaftrio® sont validés pour les enfants de 6 à 11 ans.

De plus, l'étude démontre une augmentation de 9,77 points de l'indice de clairance pulmonaire (ICL) qui est le critère d'évaluation principal pulmonaire ainsi que la valeur du VEMS (ou ppFEV) exprimée en pourcentage de la valeur prédite augmentée de +10,2 points (10,138).

Il a été aussi observé une baisse du chlorure sudoral de - 60,9 mmol/l, soit juste en dessous du seuil de diagnostic de la mucoviscidose (supérieur ou égal à 60 mmol/l), attestant de la restauration de la fonction du canal CFTR (138).

La particularité du résultat obtenu réside dans le fait que l'effet de baisse sur le chlorure sudoral est plus important chez les patients homozygotes que chez les patients hétérozygotes. En cela, les résultats sont différents de ceux obtenus chez les patients âgés de plus de 12 ans.

En outre, le score du domaine respiratoire du questionnaire respiratoire revisité ou CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire-R*) a fortement augmenté avec + 7 points, sachant qu'une augmentation de 4 points est considérée comme significative (78,107,107,109,138,147).

Le traitement a aussi un impact sur l'index de masse corporelle (IMC) qui a augmenté progressivement tout au long des 24 semaines ainsi que celui du Z-score de la taille et du poids.

Conclusion :

L'étude confirme la bonne innocuité ainsi que la bonne tolérance du Kaftrio® associé au Kalydeco® chez les patients âgés de 6 à 11 ans. L'association d'un potentiateur et de 2 correcteurs du canal CFTR (Kaftrio®) révèle apporter des bénéfices spectaculaires notamment au niveau de la fonction respiratoire des enfants (109,148,149).

L'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de la trithérapie chez les patients testés sont identiques aux valeurs observées chez les patients âgés de 18 ans et plus (137,141).

Tableau 18 : Résultats à semaine 24 en fonction du génotype F508del(133)

| | ELX/TEZ/IVA | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | All Patients (N = 66)* | F/MF (N = 37) | F/F (N = 29) |
| ppFEV ₁ , percentage points | | | |
| Baseline, mean (SD) [†] | 88.8 (17.7) | 89.8 (17.5) | 87.3 (18.3) |
| Absolute change through Week 24, LS mean (95% CI) | 10.2 (7.9 to 12.6) [‡] | 9.1 (6.3 to 11.9) [‡] | 11.2 (7.2 to 15.2) [‡] |
| CFQ-R respiratory domain score, points | | | |
| Baseline, mean (SD) [†] | 80.3 (15.2) | 79.1 (17.3) | 81.8 (12.0) |
| Absolute change through Week 24, LS mean (95% CI) | 7.0 (4.7 to 9.2) [‡] | 6.9 (3.2 to 10.6) [‡] | 7.0 (3.9 to 10.1) [‡] |
| LCl _{2.5} , units | | | |
| Baseline, mean (SD) [†] | 9.77 (2.68) | 9.34 (1.82) | 10.26 (3.36) |
| Absolute change through Week 24, LS mean (95% CI) | -1.71 (-2.11 to -1.30) [‡] | -1.72 (-2.11 to -1.33) [‡] | -1.64 (-2.34 to -0.94) [‡] |
| Sweat chloride, mmol/L | | | |
| Baseline, mean (SD) [†] | 102.2 (9.1) | 104.4 (7.2) | 99.3 (10.8) |
| Absolute change through Week 24, LS mean (95% CI) | -60.9 (-63.7 to -58.2) [‡] | -55.1 (-59.0 to -51.2) [‡] | -70.4 (-75.6 to -65.3) [‡] |

B. L'étude Zurich-Vertex

Premier essai clinique évaluant l'efficacité de l'Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor contre placebo chez les patients âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes porteurs d'au moins une mutation F508del (78,107,147,150)

C'est une étude en phase III, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans, avec un âge moyen à l'inclusion de 9,2 ans, hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Au total, 121 patients ont été randomisés pour recevoir soit le placebo, soit la trithérapie d'Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor en association avec l'Ivacaftor.

La posologie est toujours adaptée au poids :

- l'enfant de moins de 30 kg recevait 100 mg d'Elexacaftor et 50 mg de Tezacaftor 1 fois par jour et 1 comprimé d'Ivacaftor 75 mg toutes les 12 h ;
- l'enfant de plus de 30 kg : recevait 200 mg d'Elexacaftor et 100 mg de Tezacaftor 1 fois par jour et 1 comprimé d'Ivacaftor toutes les 12 h, soit la posologie adulte.

Afin d'être éligibles, les patients doivent avoir les critères vérifiés par *screening* à savoir 1 poids d'au moins 15 kg, 1 génotype spécifique, 1 VEMS ≥ 70 % de la valeur théorique, 1 indice de clairance ICP 7,5 avec 1 valeur initiale moyenne de la LCL 2,5 à 10,01 %.

Les 3 objectifs de cette étude sont l'évaluation de la pharmacodynamique avec comme critère d'évaluation principale la mesure du ICL (indice de clairance) par rapport à celle du placebo, l'évaluation de la tolérance et de la sécurité, et l'évaluation de la pharmacocinétique.

Dans ces études, les patients ont poursuivi leurs traitements symptomatiques de la mucoviscidose, mais ont arrêté tous les traitements modulateurs de la protéine CFTR antérieurs, à l'exception des médicaments expérimentaux.

Les résultats sont hautement significatifs concernant l'indice de clairance, qui est le critère principal, avec une diminution entre les 2 groupes de - 2,26 unités. Ce bénéfice est atteint dès le 15^e jour du test et reste stable sur les 22 semaines suivantes. Il a été observé aussi une différence significative de la teneur en chlorure dans la sueur chez les patients traités au Kaftrio[®] d'une valeur de - 51,2 mmol/l par rapport au placebo, soit moins que le seuil de diagnostic établi de 60 mmol/l. La baisse a été initiée dès le 15^e jour de l'essai (138,149).

De même, l'étude a montré une augmentation importante de 11 points du VEMS (ou ppFEV) débutant aussi dès le 15^e jour pour le groupe traitement. Ce résultat est identique à celui observé chez les patients plus âgés. Le gain du score du domaine respiratoire pour le groupe traité est lui aussi significatif, avec plus de 5 points par rapport au groupe placebo.

Il ressort de cette étude l'augmentation hautement significative de la fonction respiratoire associée à la baisse des symptômes cliniques pulmonaires chez les enfants de 6 à 11 ans sous Kaftrio[®].

Tableau 19 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients participants (114)

| | Placebo n = 61 | ELX/TEZ/IVA n = 60 |
|---|-------------------|-----------------------|
| Female sex, n (%) | 35 (57.4) | 35 (58.3) |
| Age at baseline, mean (SD), y | 9.2 (1.7) | 9.1 (1.8) |
| Race, n (%) [†] | | |
| White | 42 (68.9) | 45 (75.0) |
| Black or African American | 0 (0) | 1 (1.7) |
| Asian | 0 (0) | 1 (1.7) |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0) | 1 (1.7) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 (0) | 0 (0) |
| Other | 1 (1.6) | 0 (0) |
| Not collected per local regulations | 18 (29.5) | 11 (18.3) |
| Ethnicity, n (%) | | |
| Hispanic or Latino | 0 (0) | 1 (1.7) |
| Not Hispanic or Latino | 42 (68.9) | 48 (80.0) |
| Not collected per local regulations | 19 (31.1) | 11 (18.3) |
| Geographic region, n (%) | | |
| Europe | 49 (80.3) | 43 (71.7) |
| Other countries (Australia, Canada, Israel) | 12 (19.7) | 17 (28.3) |
| Weight, mean (SD), kg | 29.8 (8.6) | 29.1 (7.6) |
| Weight distribution, n (%) | | |
| <30 kg | 38 (62.3) | 39 (65.0) |
| ≥30 kg | 23 (37.7) | 21 (35.0) |
| Weight-for-age z-score, mean (SD) | -0.29 (0.96) | -0.27 (0.99) |
| Height, mean (SD), cm | 134.6 (13.3) | 132.3 (11.7) |
| Height-for-age z-score, mean (SD) | 0.01 (1.26) | -0.17 (1.02) |
| BMI, mean (SD), kg/m ² | 16.11 (2.32) | 16.33 (1.84) |
| BMI-for-age z-score, mean (SD) | -0.39 (0.92) | -0.17 (0.85) |
| LCl _{2.5} , mean (SD), units | 9.75 (1.95) | 10.26 (2.22) |
| Sweat chloride concentration, mean (SD), mmol/L | 102.6 (8.6) | 102.8 (10.0) |
| ppFEV ₁ , mean (SD) | 87.2 (15.8) | 91.4 (13.8) |
| ppFEV ₁ category, n (%) | | |
| <70 | 10 (16.4) | 4 (6.7) |
| ≥70 to ≤90 | 23 (37.7) | 20 (33.3) |
| >90 | 28 (45.9) | 36 (60.0) |
| CFQ-R respiratory domain score (child's version), mean (SD) points [†] | 82.7 (14.1) | 85.7 (11.7) |

La tolérance de cette triple combinaison semble être bonne avec des taux d'événements indésirables similaires dans les 2 groupes, et semblables à ceux du premier essai. On observe surtout la survenue de maux de tête, de toux, d'infections rhino-pharyngiennes (135).

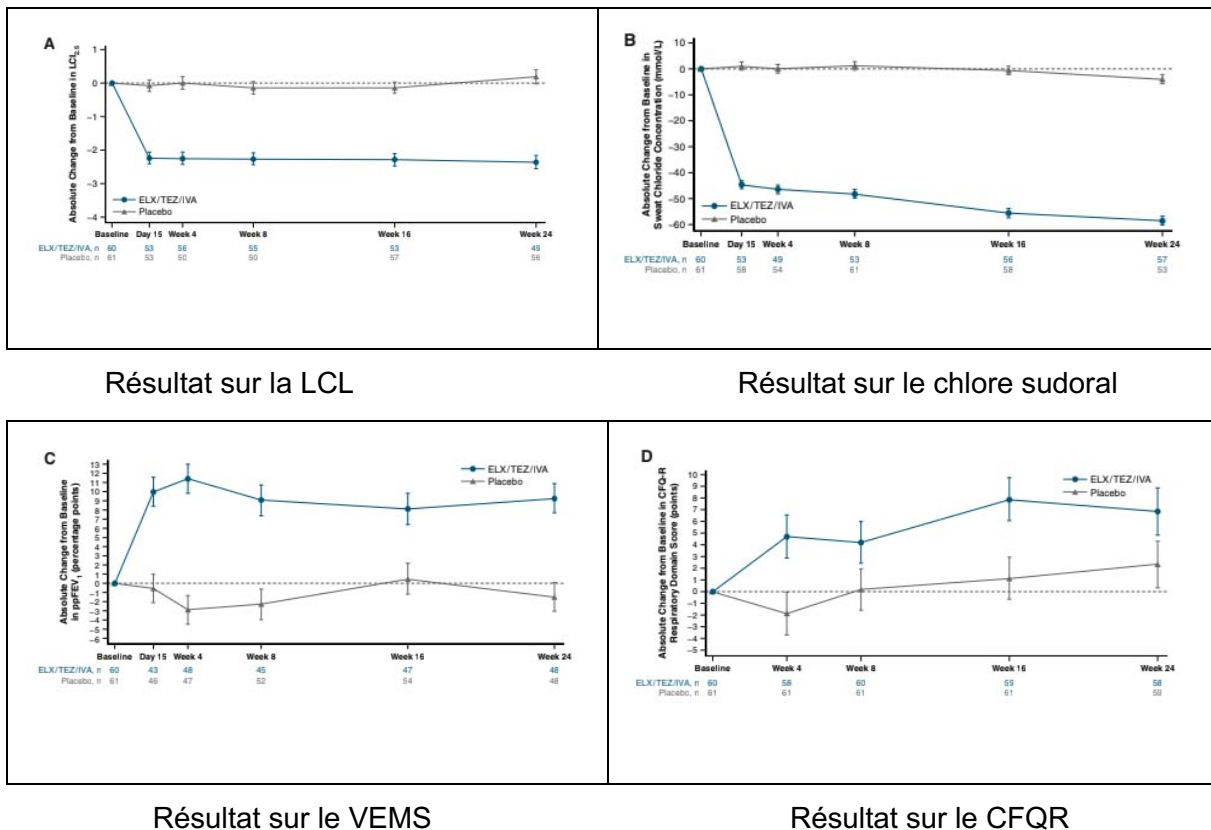


Figure 29 : Résultats à semaine 24 de l'essai MALL

Conclusion :

Ce premier essai randomisé démontre que la trithérapie est bien tolérée par les enfants de 6 à 11 ans et que son utilisation est bien sécurisée. Il est à noter une amélioration importante de leur qualité de vie avec + de 5 points de gagnés pour le score CFQ-R qui reflète l'amélioration des symptômes respiratoires dans cette population jeune (151).

L'analyse de ce test prouve que les améliorations cliniques sont statistiquement significatives par rapport au placebo et valide la capacité de la trithérapie à améliorer rapidement la fonction respiratoire des patients de 6 à 11 ans atteints par la mucoviscidose.

Il est important de souligner que les bénéfices, ainsi que les effets secondaires, sont semblables en tous points à ceux évalués chez les adolescents et les adultes.

C. Conclusion des essais concernant l'efficacité de l'association Kaftrio®/Kalydeco® (152)

L'analyse des essais cliniques de la trithérapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) a démontré une remarquable efficacité sur l'amélioration de la fonction respiratoire des enfants de 6 à 11 ans avec l'augmentation hautement significative du VEMS se situant entre 13 % et

30 % pour certains patients, la réduction du chlorure sudoral passant en dessous du seuil de diagnostic de la pathologie, la diminution des exacerbations pulmonaires annuelles, tant chez les patients homozygotes pour la mutation F508del que chez les patients hétérozygotes F508del/activité CFTR minimale. Cela atteste de la restauration de la conductance de la protéine CFTR (1).

Ces bénéfices rejailliront sur la qualité de vie et le pronostic de l'évolution de la pathologie de l'enfant (126).

La réduction spectaculaire des symptômes respiratoires se réalise en 2 temps :

a. Effet immédiat

L'amélioration des symptômes cliniques des enfants est extrêmement rapide, la fonction respiratoire se restaurant dès les premiers jours du traitement avec un arrêt immédiat de la toux, une modification de la texture du mucus qui devient plus fluide ainsi qu'une diminution de l'essoufflement.

L'enfant doit être prévenu qu'à l'initiation du traitement commence une phase de purge de l'arbre respiratoire de 1 ou 2 jours pendant lesquels il aura à expectorer une grande quantité de crachats (109).

b. Effets à 4 semaines et plus (153)

À long terme, les études démontrent une baisse de la prévalence des infections pulmonaires.

L'étude de Jenkins, notamment, confirme l'impact du Kaftrio® chez les enfants atteints de mucoviscidose infectés par une colonisation chronique d'un ou plusieurs pathogènes. Après 16 semaines de traitement par la trithérapie, l'analyse des expectorations montre une absence de croissance bactérienne ou au moins une réduction de la densité bactérienne chez près de 80 % d'entre eux. Il en ressort que le risque infectieux serait moindre sous Kaftrio® (10,154,155).

Les traitements d'antibiotiques par voie IV sont donc en baisse, passant de 27,5 % en 2019 à 18,8 % en 2021. Il en est de même pour l'oxygénothérapie qui diminue de 4,4 % à 2,6 % et pour la ventilation non invasive. Le tableau ci-dessous, issu du Registre français de la mucoviscidose, met en évidence ces résultats pour les patients de plus de 12 ans sous Kaftrio®, lesquels devraient s'affirmer à la baisse avec la prise du Kaftrio® par les 700 enfants de 6 à 11 ans éligibles au traitement.

La prise d'azithromycine reste identique ainsi que celle des bronchodilatateurs, du rhDNase et des corticoïdes comme le démontre le tableau. L'enfant peut espacer les séances de kinésithérapie, qui passent de quotidiennes à bihebdomadaires, reprendre l'école et le sport. La plupart de ces bénéfices, observés dès les premières semaines de traitement, se maintiennent avec la poursuite du traitement comme l'amélioration importante de la capacité respiratoire, l'augmentation du poids et de l'IMC (109,113,148,149,156).

Tableau 20 : Comparaison de la prise en charge thérapeutique les années 2019 -2020 et 2021

| Prise en charge thérapeutique | | | |
|--|------|------|------|
| - Cures d'antibiotiques IV (%) : | 27.5 | 24.2 | 18.8 |
| - Oxygénothérapie (%) : | 4.4 | 3.8 | 2.6 |
| - Ventilation non invasive (%) : | 4.4 | 3.3 | 2 |
| - Azithromycine (ou autre macrolide) (%) : | 34 | 35.9 | 34.1 |
| - Antibiotiques inhalés | 37 | 35.6 | 32.3 |
| - Bronchodilatateurs | 56.9 | 55.6 | 55.6 |
| - RhDNase | 38.2 | 43.2 | 39.8 |
| - Corticoïdes | 46.1 | 45.7 | 47.2 |
| - Extraits pancréatiques (%) : | 80.3 | 80.7 | 80 |

Registre français de la mucoviscidose 2021

Cette réduction du poids thérapeutique diminue très sensiblement le temps consacré aux traitements symptomatiques, passant de plus de 6 h pour certains enfants à moins de 1 h par jour (109).

De plus, une étude menée en Italie sur des enfants de 6 à 11 ans, porteurs de la mutation F508del à un stade avancé de la maladie, et traités par la trithérapie, a établi que l'importance de l'amélioration de la fonction respiratoire a conduit à ajourner la préconisation de la transplantation pulmonaire (10,20,149,157).

L'étude Morrison, menée *in vivo* en 2022, démontre l'amélioration apportée par la trithérapie sur l'état d'hydratation et du maillage du mucus au niveau de l'épithélium pulmonaire de la protéine mutée F508del (33,158).

Les figures 30 et 31 comparent les effets cliniques sur la fonction respiratoire des différentes combinaisons de modulateurs pour la mutation F508del. La comparaison est très nettement en faveur de l'Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor associé à l'Ivacaftor qui démontrent des bénéfices hautement significatifs et un gain de VEMS de 14 %.

Ainsi, le Kaftrio[®], bien toléré par les jeunes patients, représente un espoir majeur d'une évolution positive de la pathologie en ralentissant le déclin de la fonction respiratoire et en assurant un maintien de ses résultats dans le temps (1, 11,109).

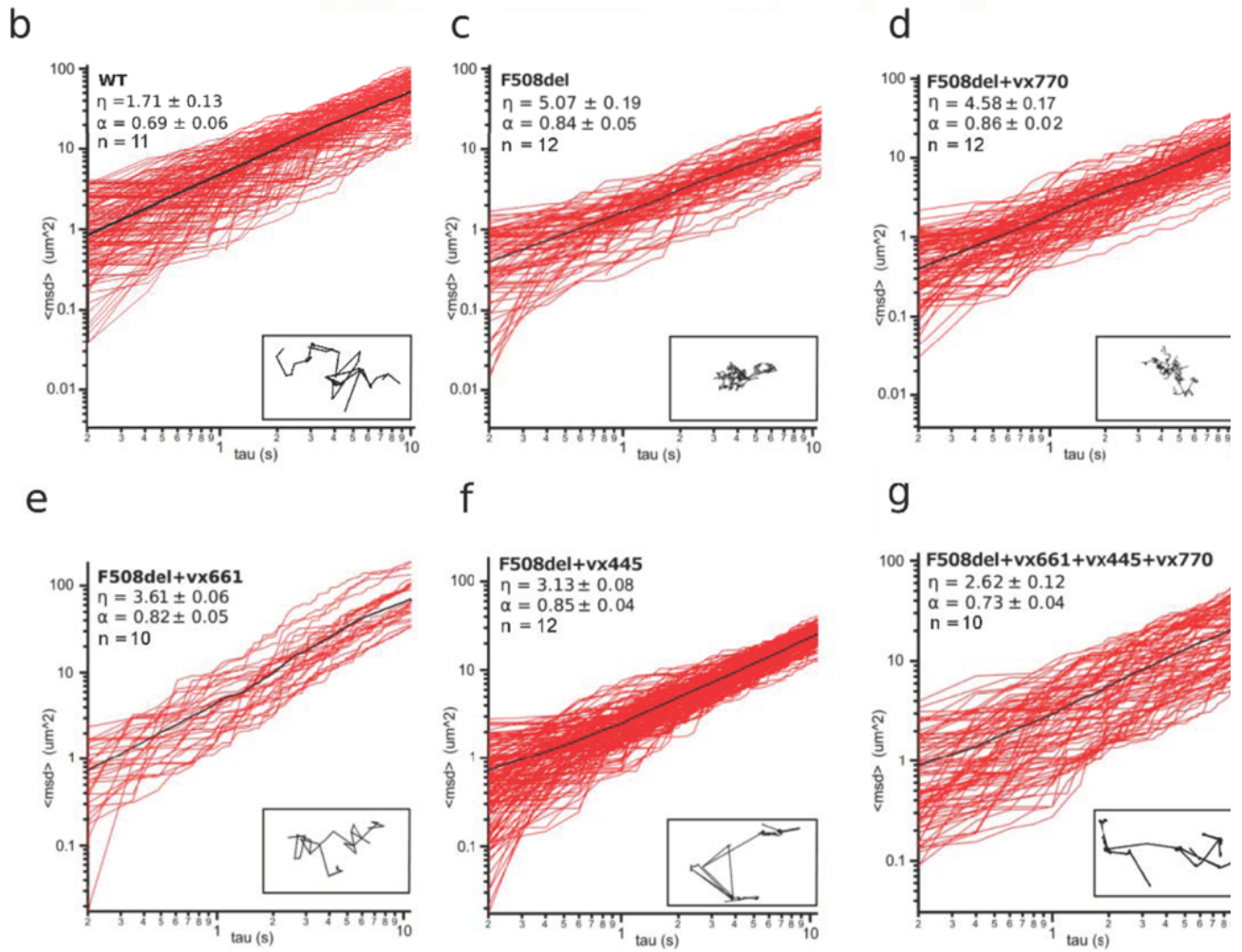


Figure 30 : Effets cliniques sur la fonction respiratoire de l'Ivacaftor (VX770), du Tezacaftor (VX 661) et de l'Elexacaftor (VX 445) (variations absolues observées lors des études cliniques dans les populations concernées par rapport à la ligne de base) sur un patient porteur de la mutation F508del

↑ VEMS (%, VA)

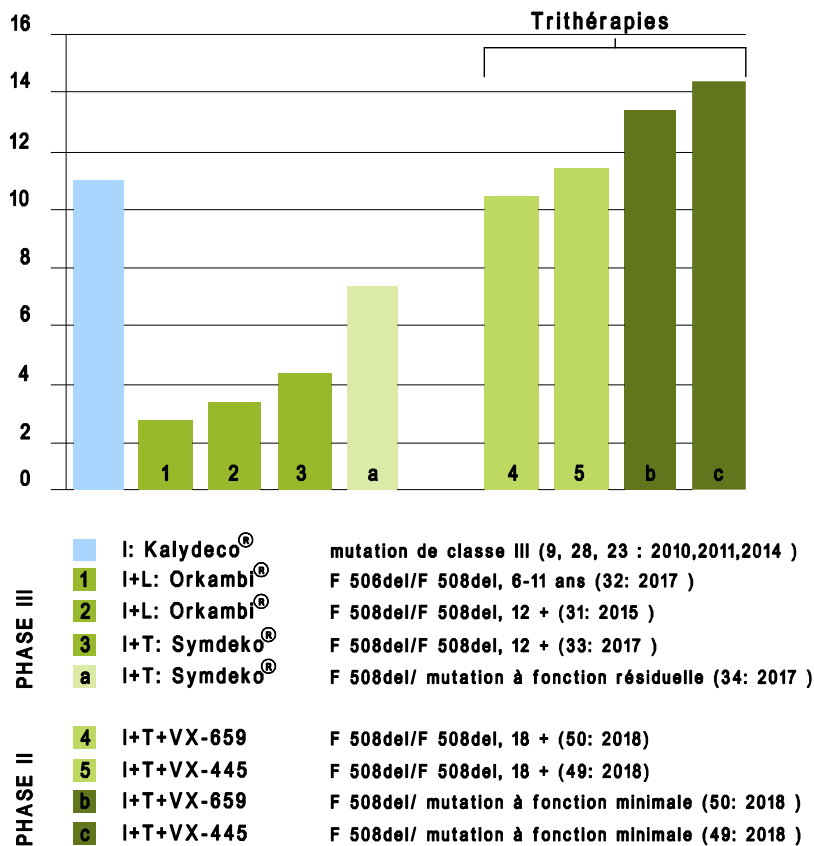


Figure 31 : Amélioration moyenne du VEMS en valeur absolue sous modulateurs

II.2.4.3. Bénéfices selon le patient concernant le Kaftrio®/Kalyceco® (159)

Dans les essais cliniques, il est difficile de rapporter la perception par les patients de leur état de santé et de leur qualité de vie. Le nouvel acteur clé du système de santé est le patient-expert.

Le patient-expert désigne celui qui, atteint d'une maladie chronique, a développé au fil du temps une connaissance fine de sa maladie et dispose ainsi d'une réelle expertise dans le vécu quotidien d'une pathologie ou d'une limitation physique liée à son état. La notion s'étend aux parents des patients trop jeunes pour remplir ce rôle (23,160).

C'est un changement utile, innovant et nécessaire qui émerge grâce à quelques acteurs comme l'alliance européenne des associations de patients atteints de maladies rares (EURORDIS) et notamment l'Agence européenne des médicaments (EMA) (11,23).

En 2022, l'association Vaincre la mucoviscidose a été contactée par la commission de transparence de la Haute Autorité de santé, afin de soumettre un questionnaire aux parents d'enfants âgés de 6 à 11 ans, porteurs d'une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale, ayant pu bénéficier du traitement Kaftrio®/Kalyceco® afin de le comparer aux autres traitements.

Nous allons analyser leur retour d'expérience sur la base de 9 témoignages de parents d'enfants éligibles au traitement.

2 des patients ont bénéficié du traitement dans le cadre d'un accès compassionnel et pour 1 de ces patients, le projet de greffe pulmonaire avait été travaillé avec l'équipe médicale et ses parents.

La moyenne d'âge de ces patients, au moment du témoignage, est de 9,1 ans. La durée moyenne de traitement est de 12,6 mois. La durée de traitement la plus faible est de 4,5 mois ; la plus importante est de 22 mois.

En premier lieu, tous les parents indiquent que l'état de santé de leur enfant s'est très significativement amélioré et les enfants disent se sentir « *beaucoup mieux* » depuis le début du traitement avec Kaftrio®/Kalyceco®, qui est majoritairement bien toléré. La survenue d'un phénomène de rash cutané n'a pas provoqué d'arrêt de traitement.

Les résultats du questionnaire montrent un bénéfice important et direct sur l'amélioration des symptômes respiratoires (figure 32), avec une augmentation du VEMS de plus de 10 %, mais aussi une diminution de la toux, des essoufflements, de la production de crachats et du nombre d'épisodes d'exacerbations. Chez certains enfants, on note même une disparition totale des symptômes, si bien qu'une petite fille se croyait « *guérie* » (138).

Les symptômes extra pulmonaires se sont aussi améliorés : en particulier, la vitalité, l'appétit et le sommeil qui sont bien meilleurs en l'absence de toux.

Pour l'enfant dont la fonction pulmonaire était très dégradée, le processus de transplantation a été suspendu grâce à l'augmentation de 30 % de VEMS. Dans une autre famille, les parents s'étonnent même parce qu'ils ne voient « *pas de grande différence entre lui et son grand-frère non muco* ».

Concernant les traitements symptomatiques, parents et enfants constatent une diminution importante du temps qu'ils y consacrent. L'utilisation de cures intraveineuses d'antibiotiques et le temps passé à l'hôpital ont aussi diminué (figures 33 et 34). La kinésithérapie respiratoire et l'aérophysiothérapie ont pu être arrêtées pour certains ou leur fréquence a au moins diminué (10,20,138).

Les parents parlent d'une véritable renaissance de leur enfant, de leur bien-être psychologique et émotionnel, de leur reprise d'autonomie et l'amélioration de la confiance en eux ainsi que de leur image corporelle liée à la prise de poids (161). Le schéma comparatif de l'impact du traitement avant et après que le traitement soit initié ainsi que le nuage de mots le démontrent (figure 35 et 36) (138,162–164).

Tous les parents évoquent chez leurs enfants le regain de vitalité et de joie de vivre, une meilleure tolérance à l'effort, une augmentation de leur capacité physique et une meilleure qualité du sommeil.

Le traitement a également eu un retentissement sur leur vie sociale et scolaire avec moins d'absentéisme.

Les parents et les enfants ressentent une vive émotion pour évoquer leurs ressentis sur les effets du médicament.

Ils ont le sentiment « *de pouvoir faire tout pareil aux autres* », de pouvoir « *rire aux éclats sans s'étouffer* », de « *pouvoir courir sans essoufflement* ».

Un enfant s'exprime dans ces termes : « le Kaftrio® a tout changé dans ma vie »
 « Enfin vivre », « nous respirons avec lui », « mon enfant se projette dans l'avenir », « c'est un vrai miracle ». Ils parlent de « guérison », de « révolution » de « magie ».

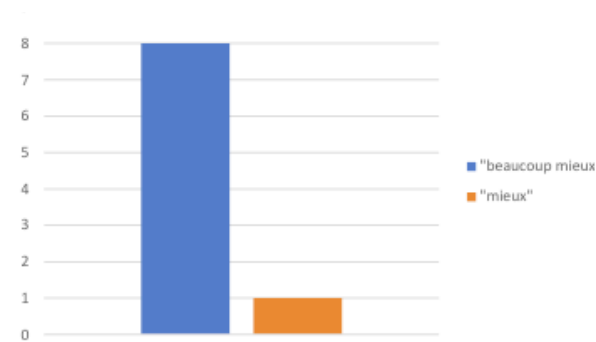


Figure 32 : Amélioration des symptômes respiratoires (147)

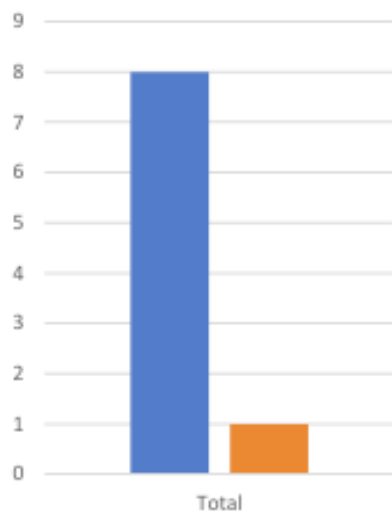


Figure 33 : Amélioration du nombre d'épisodes d'exacerbation et des cures d'antibiotiques en IV (147)

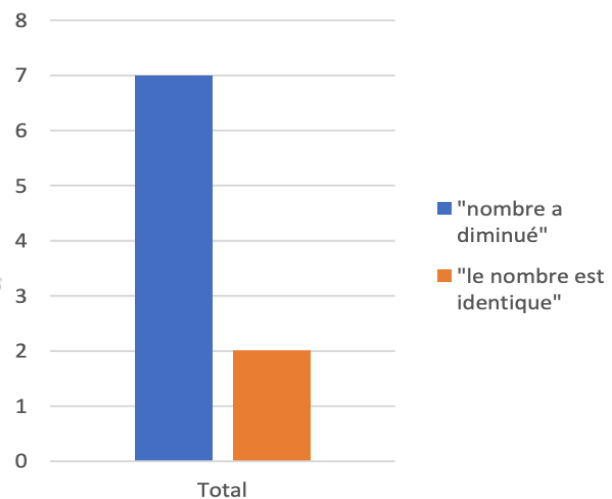


Figure 34 : Amélioration du nombre des hospitalisations (147)

II.2.4.4. Conclusion (109,147,164–168)

Kaftrio®/Kalydeco® se révèle apporter des bénéfices rapides et très spectaculaires au niveau de la fonction respiratoire des enfants, ainsi que sur la réduction des symptômes respiratoires (109) en améliorant très nettement les marqueurs biologiques et cliniques (113).

L'arrivée de la trithérapie marque donc une véritable renaissance sur de nombreux domaines de la qualité de vie des patients et de leurs parents. Ce tournant positif dans leur vie est clairement retranscrit dans la perception des uns comme des autres.

Cette trithérapie innovante révolutionne la prise en charge des enfants éligibles atteints de mucoviscidose et représente un véritable gain de chance pour eux. Ce traitement est en mesure de modifier l'évolution de la pathologie chez l'enfant et pour certains d'entre eux, le Kaftrio®/Kalydeco® est la seule chance d'éviter une transplantation pulmonaire.

II.2.4.5. Préconisations

L'initiation de la trithérapie est préconisée chez l'enfant dès son plus jeune âge afin d'agir sur un poumon le moins dégradé possible, et de pouvoir prévenir les dommages irréversibles notamment sur la fonction pulmonaire et ainsi permettre raisonnablement d'espérer un impact majeur sur l'espérance de vie (1,159).

Toutefois, il reste à démontrer à long terme l'efficacité du Kaftrio®/Kalydeco®, tant sur la survie du patient que sur sa qualité de la vie, et à analyser leur tolérance après de longues durées d'exposition (109).

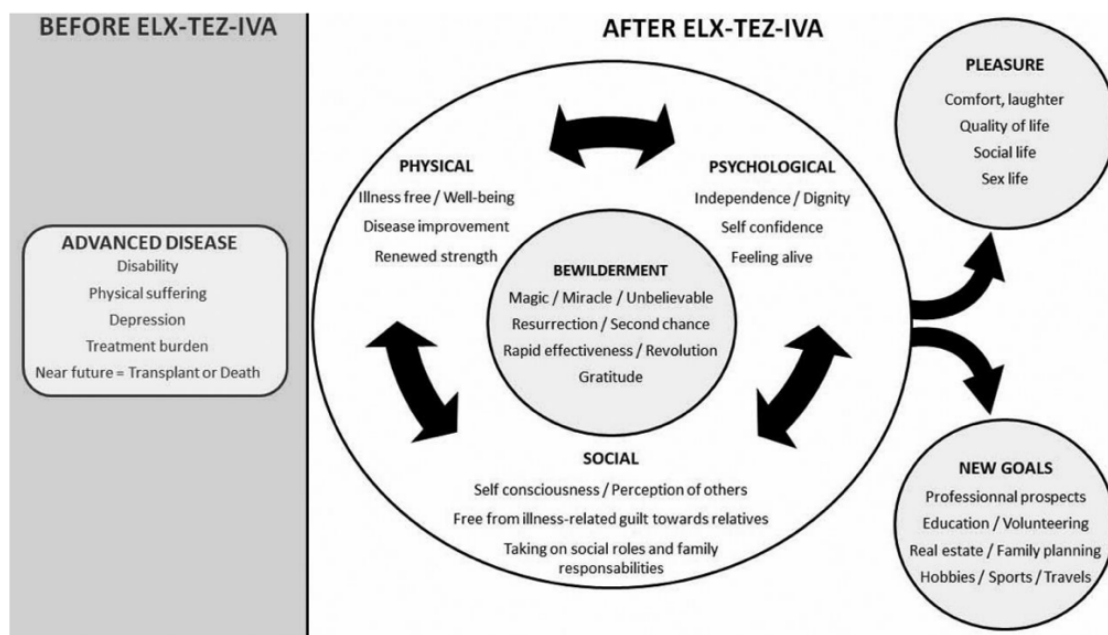


Figure 35 : Diagramme représentant les réponses sur les effets perçus du Kaftrio®/Kalydeco®

Tableau 21 : Principaux effets indésirables de Kaftrio®/Kalydeco®(171)

| Classe de système d'organes MedDRA | Effets indésirables | Fréquence | | | |
|--|--|---------------|---|--|---------------|
| | | | Affections gastro-intestinales | Diarrhée*, douleur abdominale* | Très fréquent |
| Infections et infestations | Infection des voies respiratoires supérieures*, rhinopharyngite | Très fréquent | | Nausées, douleur abdominale haute*, flatulences* | Fréquent |
| | Rhinite*, grippe* | Fréquent | Affections hépatobiliaires | Augmentations des transaminases | Très fréquent |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypoglycémie* | Fréquent | | Augmentation de l'alanine aminotransférase*, augmentation de l'aspartate aminotransférase* | Fréquent |
| Affections du système nerveux | Céphalées*, sensations vertigineuses* | Très fréquent | Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rash* | Très fréquent |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, trouble vestibulaire | Fréquent | | Acné*, prurit* | Fréquent |
| | Congestion de l'oreille | Peu fréquent | Affections des organes de reproduction et du sein | Masse dans le sein | Fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Douleur oropharyngée, congestion nasale* | Très fréquent | | Inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon | Peu fréquent |
| | Rhinorrhée*, congestion des sinus, érythème pharyngé, respiration anormale* | Fréquent | Investigations | Contamination bactérienne de l'expectoration | Très fréquent |
| | Sibilances* | Peu fréquent | | Augmentation de la créatine kinase sanguine* | Fréquent |
| | | | | Augmentation de la pression artérielle* | Peu fréquent |

II.2.6. Les perspectives (11,109,152)

Le traitement Kaftrio®/Kalydeco® a pu être initié chez plus de 2 000 patients fin 2021 et chez plus de 900 patients depuis fin 2022/début 2023 avec l'accès aux enfants de 6 à 11 ans éligibles.

L'objectif est de pouvoir proposer un traitement ciblé et efficace à tous les malades.

Les enfants non éligibles âgés de 6 ans et plus

À ce jour, en France, environ 35 % des patients atteints de mucoviscidose n'ont pas accès au Kaftrio®/Kalydeco®, dont font partie les patients non éligibles, les malades greffés du poumon et les enfants de moins de 6 ans. Toutefois, le 21 février 2023, 9 mois après l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) de Kaftrio® pour les patients non porteurs d'une mutation F508del, et au regard des résultats obtenus, Vaincre la mucoviscidose et le Centre de référence des maladies rares (CRMR) viennent de saisir l'ANSM d'une demande d'élargissement du CPC de Kaftrio® en association avec Kalydeco® pour les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, *non porteurs d'une mutation F508del* et non transplantés pulmonaires, quelle que soit la sévérité de la maladie pulmonaire, à l'exception des patients porteurs de mutations de type stop et/ou d'épissage sévère qui, au regard de l'étude, ne sont pas répondeurs à Kaftrio®. Selon le Registre français de la mucoviscidose, la

population concernée par cet élargissement du cadre de prescription compassionnelle est de 587 patients, ce qui pourrait être efficace pour 300 d'entre eux.

Les enfants éligibles (172).

- Les enfants de 2 à 5 ans

Le 26 avril 2023, le laboratoire *Vertex* vient d'annoncer aux États-Unis l'autorisation de mise sur le marché par la FDA du Kaftrio® en association avec Kalydeco® pour les enfants éligibles âgés de 2 à 5 ans. Les études cliniques de phase III ont évalué les 4 paramètres essentiels : la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité sur 75 très jeunes patients porteurs d'au moins 1 mutation F508del. La tolérance et les bénéfices sur la fonction respiratoire sont similaires à ceux constatés chez leurs aînés avec une nette amélioration de la fonction respiratoire, une baisse de l'index de clairance muco-ciliaire et une diminution du chlore sudoral.

L'espoir naît pour 500 très jeunes patients français de pouvoir en bénéficier dans environ 12 mois.

- Les enfants de moins de 2 ans

Le laboratoire *Vertex* a mis en place un essai clinique Kaftrio® (en association avec Kalydeco®) pour les moins de 2 ans éligibles. L'obtention d'une AMM serait un atout majeur pour le ralentissement des symptômes de la maladie.

Les autres patients non éligibles :

- On trouve 15 % de patients non génétiquement éligibles au Kaftrio®/Kalydeco®. Toutefois, une extension des indications du Kaftrio® à des patients non F508del porteurs de mutations rares sur une liste de 177 mutations a récemment été autorisée (AMM aux USA depuis décembre 2020 et au Royaume-Uni depuis mars 2021). L'absence de dépôt de dossier par l'industriel à l'Agence européenne des médicaments suscite une vive incompréhension pour les patients concernés dont l'état de santé continue de se dégrader inexorablement.
- Les patients greffés pulmonaires pour lesquels le traitement n'est pas recommandé avec l'absence de bénéfices respiratoires connus et la prise en compte d'interactions médicamenteuses entre des modulateurs et les médicaments antirejet.

D'autres démarches administratives sont en cours.

III. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES ENFANTS DE 6 A 11 ANS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

Le pharmacien d'officine fait partie des acteurs de santé incontournables dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose. Il participe aux objectifs de la prise en charge thérapeutique et accompagne l'enfant éligible au Kaftrio[®] ainsi que ses parents (22, 42, 65).

Ses objectifs sont les suivants :

III.1. Rôle de suivi et d'écoute (42,173)

Le pharmacien a un rôle essentiel d'accompagnement et d'éducation thérapeutique du jeune patient et de ses parents. Il analyse les traitements, assure un suivi d'observance ainsi que celui des effets indésirables, repère la moindre complication, par exemple la perte de poids ou un essoufflement accentué.

Aussi, son rôle d'écoute est primordial dans la relation avec le patient. Le pharmacien d'officine voit le patient atteint de la mucoviscidose au minimum 1 fois par mois, ce qui leur permet de tisser une relation de confiance privilégiée.

Le pharmacien a l'avantage d'être disponible et accessible sans rendez-vous. L'enfant ou ses parents peuvent donc venir à tout moment lui parler, lui demander son avis ou lui poser une question sur un médicament comme le Kaftrio[®].

Le dossier pharmaceutique (DP) constitue une aide dans le suivi du patient. En effet, l'ouverture du DP pour les patients atteints de la mucoviscidose permet de simplifier le suivi de leurs traitements lors de leurs déplacements ou lors de leurs hospitalisations.

III.2. Rôle d'information et de prévention (42,173)

Le pharmacien doit jouer son rôle d'information auprès de l'enfant face à sa maladie. Comme nous l'avons vu précédemment, le traitement de la mucoviscidose est très complexe et comporte un nouveau médicament le Kaftrio[®].

La première délivrance de médicaments génériques peut constituer une source de confusion pour le patient. Afin d'éviter ce problème, le pharmacien peut reporter le nom du princeps sur la ou les boîtes concernées.

Le pharmacien a un rôle de conseil dans le traitement prophylactique primaire.

Nous allons analyser la mise en place d'une prévention optimale (prophylaxie) des infections pulmonaires qui repose sur des mesures d'hygiène et de vaccination.

III.2.1. Règles d'hygiène et mesures préventives (21,54)

Le pharmacien peut expliquer à l'enfant et à ses parents combien il est important d'appliquer les règles d'hygiène visant à améliorer la qualité de l'environnement respiratoire (22,174).

III.2.1.1. Rôle de prévention

La prophylaxie bactérienne concernant la mucoviscidose est fondée sur des mesures d'hygiène précises et circonstanciées (5, 22, 39).

III.2.1.2. Prévention de la colonisation bactérienne (7, 21,105)

Comme nous l'avons précédemment étudié chez les patients atteints de mucoviscidose, 3 germes deviennent pathogènes et sont à l'origine des surinfections bronchiques : *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Certaines mesures contribuent à éviter, ou tout au moins à retarder, la colonisation bactérienne, en particulier celle à PA.

Les mesures d'hygiène diffèrent selon l'écologie et le mode de transmission des bactéries chez l'enfant.

A. *Haemophilus influenzae* (HI)

Chez l'enfant, la transmission se fait *via* les gouttelettes salivaires générées par la toux, les éternuements et la salive d'une personne infectée. L'environnement ou les objets inertes ne constituent pas un réservoir de contamination.

B. *Staphylococcus aureus* (SA) :

Chez l'enfant, la contamination se fait essentiellement par les mains, sur lesquelles le SA peut survivre plusieurs jours et par les gouttelettes émises lors de quintes de toux. Il est souvent présent dans l'environnement et sur les objets comme les tissus, les jouets ou la literie, éléments pouvant être contaminés. Ils doivent être nettoyés régulièrement.

C. *Pseudomonas aeruginosa* (PA)

Chez l'enfant, la bactérie survit 3 h sur les mains. À domicile, elle est retrouvée dans les plantes, les légumes et les fruits, ainsi que dans les environnements humides (nébuliseurs, lavabos, baignoires, siphon, bec de robinet, pommeau de douche, etc.).

Tableau 22 : Survie des différents pathogènes

| Germes | Survie sur surfaces humides | Survie sur surfaces sèches | Survie sur les mains |
|---|--------------------------------|--|----------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (pyo) | Plusieurs jours voire mois | < 4 heures | 3 heures |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (staph doré) | Plusieurs heures voire jours | >10 jour | Plusieurs jours |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | Plusieurs mois voire une année | | |
| VRS (Bronchiolite) | 1 à 6 heures | 30 minutes à 1 h | 30 minutes |
| Virus influenza (Grippe) | | 8h à 12h (vêtements, papiers, mouchoirs) 24h à 48h (surfaces inertes) | 5 minutes |
| Rotavirus (gastro-entérite) | | 6 à 60 jours | |

D. Règles d'hygiène adaptées (5,21,22,159)

Pour éviter de contracter les différentes bactéries citées ci-dessus, quelques règles peuvent être suivies pour limiter les infections bactériennes ou virales et maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire.

Voici quelques exemples :

a. Le lavage des mains

Les mains sont un vecteur de germes important. Un lavage des mains à certains moments clés permet de réduire les risques d'infection.

Pour l'enfant comme pour son entourage, il est conseillé de se laver les mains avant de préparer le repas, avant chaque repas, après être allé aux toilettes, avant et après les soins, après s'être mouché et après avoir fréquenté des lieux publics.

Le lavage des mains peut être réalisé à l'aide d'eau et de savon. Dans ce cas, l'enfant doit avoir à disposition un savon liquide en distributeur. L'utilisation de serviette en papier est préférable aux serviettes en tissu. Le lavage des mains doit durer au moins 30 s selon le protocole illustré sur la figure 37. Si l'enfant utilise un savon antiseptique ou un gel hydroalcoolique, le lavage doit durer au moins 1 min. Le savon est à privilégier aux solutions hydroalcooliques (59).

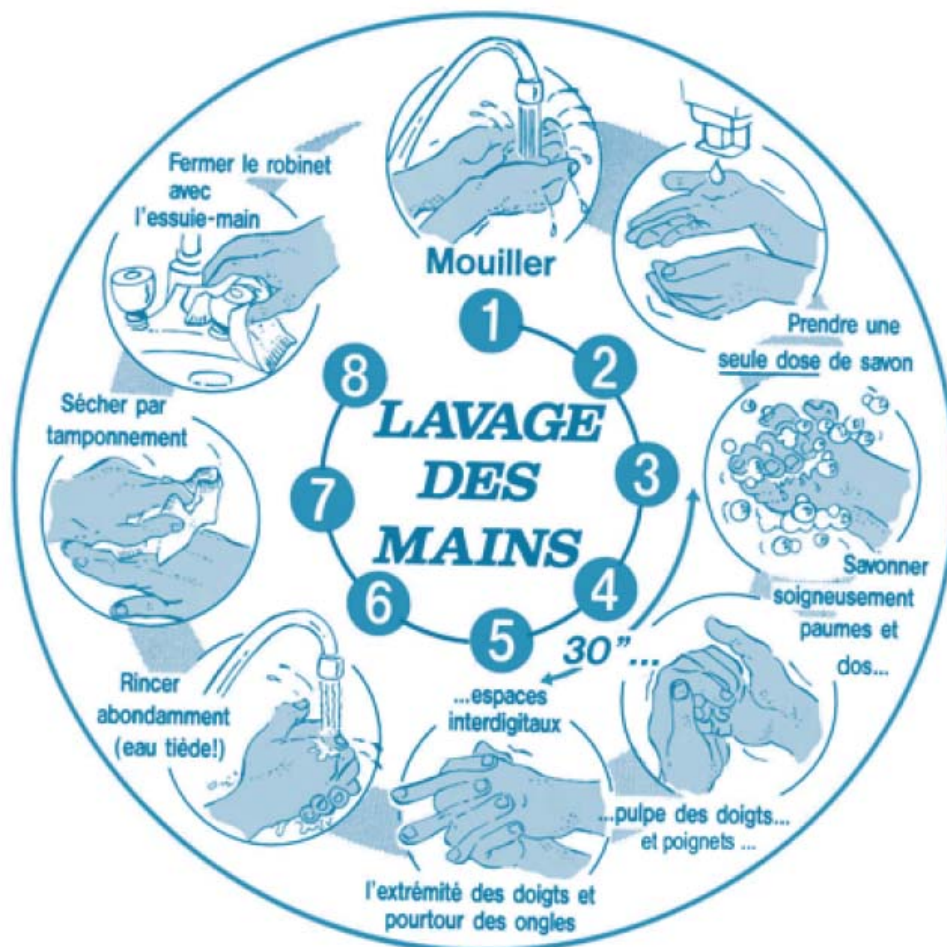


Figure 37 : Méthode de désinfection des mains avec de l'eau et du savon

b. L'hygiène des aérosols et nébuliseurs (59,65,175,176)

L'éducation à la technique d'inhalation et à l'hygiène des dispositifs d'inhalation est un préambule impératif à toute prescription et, lors d'un traitement par nébulisation, les règles de désinfection doivent être scrupuleusement suivies.

Un lavage des mains soigneux doit être respecté avant la préparation du matériel.

Le protocole de nettoyage après chaque utilisation est le suivant :

La cuve du nébuliseur et l'interface doivent être démontées, nettoyées à l'eau chaude savonneuse, rincées et soigneusement séchées à l'aide d'un papier absorbant ou d'un linge propre non pelucheux.

Le protocole de nettoyage après la dernière utilisation peut se dérouler soit :

- par la méthode thermique avec un stérilisateur Nuk® ou par immersion dans l'eau bouillante des différentes parties du nébuliseur pendant au moins 5 min ou par un cycle à 70 °C dans le lave-vaisselle.
- par la méthode chimique en immergeant les différentes parties du nébuliseur pendant 15 à 30 min dans une solution d'hypochlorite de sodium à 0,08 % (eau de Javel), puis en rinçant et séchant soigneusement (59).

c. L'hygiène de la maison et de l'environnement respiratoire : prévention domestique

Les réservoirs bactériens sont très nombreux dans une maison et certains lieux sont plus propices au risque de contamination, comme les sites humides de la maison (cuvette des WC, évier, etc.), les ustensiles utilisés pour le nettoyage (serpillères, éponges, gants, etc.), les surfaces en contact avec les mains ou avec la nourriture (poignées, robinets de lavabos, baignoire, téléphone, etc.).

Il convient donc de nettoyer et désinfecter les différentes surfaces à l'eau de Javel en adaptant la dilution à chaque usage, comme l'indique le tableau ci-dessous, et de détartrer chaque semaine la robinetterie.

Tableau 23 : Hygiène de la maison : différent dosage d'eau de Javel

| <i>Concentrations actuelles</i> | <i>Dilutions proposées*</i> | <i>Usages*</i> |
|--|--|---------------------------------|
| 9,6% de chlore actif d'extrait dans un berlingot de 250 ml. Péremption : 3 mois après la date de fabrication notée sur le berlingot. | – | – |
| 2,6% de chlore actif dans un litre d'eau de Javel reconstitué à partir d'un berlingot. Péremption : 1 an après la reconstitution. | Acheter directement la bouteille d'un litre, ou diluer le berlingot avec l'eau froide du robinet pour ramener à un litre** | WC, siphons, canalisations |
| 0,26 % en cas de dilution au 1/10 ^e | Diluer un litre à 2,6 % pour ramener à 10 litres d'eau. | Bassins, bocal, cuvettes |
| 0,13 % en cas de dilution au 1/20 ^e | Diluer un demi-litre à 2,6 % pour ramener à 10 litres d'eau. | Lavabos, éviers, bacs |
| 0,08 % en cas de dilution au 1/32 ^e | Diluer 300 ml de la solution à 2,6 % pour ramener à 10 litres d'eau | Instruments, matériels médicaux |

d. L'environnement respiratoire

Il faut veiller à maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire avec les conseils suivants :

- une éviction du tabac ;
- une réduction au maximum du risque d'allergies, en utilisant une literie synthétique, des peluches lavables, et en évitant les animaux domestiques ;
- un maintien des performances respiratoires, en encourageant la pratique d'une activité physique ou sportive régulière, et en l'adaptant aux capacités respiratoires ;
- une favorisation de l'intégration scolaire, à l'aide d'un projet d'accueil individualisé (PAI) pour les enfants et les adolescents.

e. Autres :

Voici les autres conseils nécessaires comme :

- ne pas avoir d'eau stagnante dans la maison (éviter les plantes coupées, les animaux aquatiques comme les poissons ou les tortues) ;
- avoir une hygiène de vie satisfaisante : douche ou bain quotidiens, tenue vestimentaire ;
- privilégier les textiles autorisant l'eau de Javel et les jouets en plastique pouvant être désinfectés ;

- changer régulièrement les réservoirs à germes tels que le linge de toilette, qui doit être lavé à 60 °C, ou encore les brosses à dents ;
- le linge, la vaisselle doivent être lavés à 60 °C ;
- la baignade doit se faire dans une piscine chlorée, mais pas dans des bains à remous, dans des piscines thermales ou dans des eaux naturelles stagnantes.

III.2.2. La couverture vaccinale (3, 21, 22, 39)

La vaccination est essentielle chez les enfants atteints de mucoviscidose pour la prévention des infections, en particulier pour les infections respiratoires.

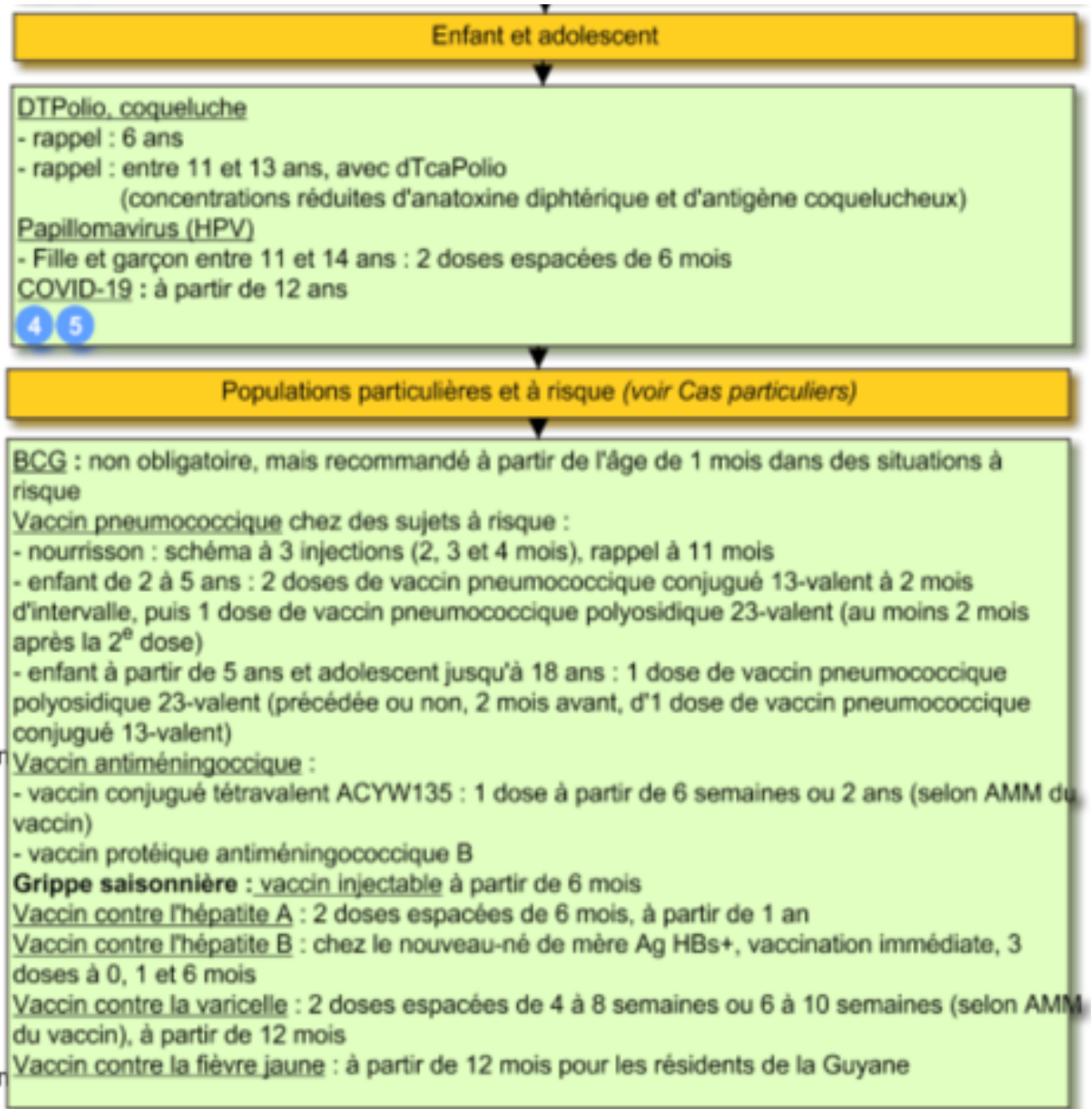
Le calendrier vaccinal habituel doit être respecté rigoureusement pour les vaccins suivants : diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, BCG, *Haemophilus*, ROR et pneumocoque, papillomavirus (tableau 24).

L'enfant atteint de mucoviscidose doit recevoir les vaccins ou les rappels suivants à l'âge de 6 ans (177–179) :

- un rappel de DTCaPolio sous forme tétravalente est recommandé avec un vaccin aux concentrations normales, puis entre 11 et 13 ans avec un vaccin aux concentrations réduites d'anatoxine diphtérique (≥ 2 UI), et d'antigènes coquelucheux (dTcaPolio) ;
- un rappel du vaccin coqueluche ;
- le vaccin pneumococcique : vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent puis, 2 mois après, le vaccin pneumococcique polysidique 23-valent ;
- les vaccins contre l'hépatite B et l'hépatite A (Havrix[®]) sont fortement conseillés ;
- le vaccin contre la grippe.

Le pharmacien peut conseiller à l'entourage proche la vaccination antigrippale et la vaccination contre la rougeole et la coqueluche.

Tableau 24 : Vaccins préconisés pour les enfants atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans (178)



III.2.3. Conseils pour l'hydratation et un voyage (42,59,180)

Souvent, le jeune enfant atteint de mucoviscidose ne ressent pas la soif, surtout lors de fortes chaleurs ou lors d'activités physiques. Cependant, la perte en eau et en sodium est importante, car sa sueur est très salée. Aussi, l'enfant doit être réhydraté et supplémenté en sel.

Chez le nourrisson, on conseille les solutions de réhydratation orale, à proposer par petites quantités tout au long de la journée.

Chez les enfants plus grands, la consommation de sel (chlorure de sodium) passe principalement par la prise de gélules ou de sachets préparés à l'officine. Il faut savoir que,

chez le patient atteint de la mucoviscidose, le fait de boire de l'eau sans supplémentation en sel peut aggraver la déshydratation.

Le pharmacien peut délivrer quelques conseils aux parents de petits patients afin de mieux préparer un voyage :

- une consultation avec le médecin référent est recommandée avant le départ, et il est utile d'emporter une copie des derniers examens ;
- la protection contre les infections respiratoires doit être renforcée (lavages des mains, distanciation physique, port d'un masque adapté pour un enfant de plus de 3 ans) ;
- la prévention, l'identification et le traitement précoce d'une diarrhée du voyageur doivent être rappelés, en raison de l'altération de la perception de la soif et des difficultés de régulation de l'équilibre sodé par les petits malades.

III.3. Kaftrio® en officine (141,143,169,181)

III.3.1. Conseils d'administration de Kaftrio® et de Kalydeco®

Le pharmacien conseillera à l'enfant la prise des comprimés de Kaftrio®/Kalydeco® lors de collations ou de repas constitués d'aliments riches en graisses comme :

- du chocolat, du beurre, des laitages entiers, du fromage ;
- du poisson gras, de la viande ;
- de l'avocat, des fruits à coque, des barres nutritives caloriques.

III.3.2. En cas d'oubli de prise de Kaftrio® et de Kalydeco®

Le protocole prévu en cas d'oubli est très strict et dépend de son délai :

Si un délai de moins de 6 h s'est écoulé depuis le moment de la dose oubliée, du matin ou du soir, le patient doit prendre le ou les comprimé(s) oublié(s) dès que possible, et prendre ensuite les doses suivantes à l'heure habituelle.

Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé :

- pour l'oubli de la dose du matin de Kaftrio® : le patient doit la prendre dès qu'il s'en rend compte sans prise d'Ivacaftor du soir. Puis, il doit prendre la dose du matin suivant à l'heure habituelle.
- pour l'oubli de la dose du soir d'Ivacaftor : le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Il doit attendre le lendemain avec une prise de la dose du matin de Kaftrio® à l'heure habituelle.

Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser les comprimés qu'il a oubliés de prendre.

Tableau 25 : Tableau de la posologie de Kaftrio®/Kalydeco® en cas d'oubli

| Oubli d'une prise | <6h | >6h | |
|-------------------|---|--|---|
| | | Prise du matin | Prise du soir |
| Conduite à tenir | Prendre immédiatement la dose oubliée et prendre la dose suivant à l'heure habituelle | Prendre la dose du matin et sauter la dose du soir | Ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose du matin suivant à l'heure habituelle |

III.3.3. Approvisionnement

Les Kaftrio®/Kalydeco® sont disponibles sur commande directement au laboratoire *Vertex*. L'officine doit s'enregistrer auprès du laboratoire et effectuer la commande par mail à l'adresse suivante : vertex@arvato-scs.com. Le pharmacien et le patient doivent anticiper la commande, car le délai de livraison est de 48 h à 72 h.

III.3.4. Déclaration des effets secondaires

Le pharmacien déclare les effets indésirables aux autorités de santé via les systèmes nationaux mis en place par le ministère de la Santé et de la Prévention, en partenariat avec l'ANSM. Il est important d'en informer le médecin à l'origine de la prescription du médicament. Le pharmacien donnera les premiers conseils ou pourra recommander de consulter un hépatologue dans le cas d'effet indésirable hépatique ou un dermatologue en cas d'effet indésirable cutané (132).

Conclusion

Depuis la découverte du gène défectueux CFTR en 1989, les efforts de recherche se sont accentués. La diversité des mutations de ce gène, et celle de leurs conséquences, explique la difficulté à développer des traitements curatifs. L'amélioration de l'espérance de vie des personnes malades qui a été obtenue depuis une trentaine d'années a uniquement reposé sur l'ensemble des soins préventifs et symptomatiques qui leur sont prodigués dès le plus jeune âge. Cependant, depuis quelques années, les progrès de la recherche thérapeutique ont permis d'ouvrir une ère de traitements innovants et efficaces qui rétablissent en partie la fonction assurée par le gène CFTR (182). C'est donc une prise en charge, non plus symptomatique de la maladie, mais spécifique des anomalies de la protéine CFTR qui représente un nouveau paradigme pour le traitement des maladies génétiques (182).

Nous sommes de fait aujourd'hui entrés de plain-pied dans cette médecine dite des 4 P (prédictive, préventive, participative, personnalisée) (124).

Les résultats de cette trithérapie sur les enfants de 6 à 11 ans sont impressionnants : tous rapportent une diminution significative, et pour certains spectaculaire, de l'ensemble des symptômes et troubles liés à la mucoviscidose, particulièrement les manifestations respiratoires (166).

Un nouvel espoir est basé sur des essais en phase III concernant de nouveaux modulateurs qui mettent en évidence des résultats comparables au Kaftrio® avec une posologie de 2 comprimés par jour au lieu de 3 comprimés avec la trithérapie (115,182,183).

La mise à disposition des traitements modulateurs de CFTR pourrait modifier considérablement le pronostic de l'évolution de la pathologie des patients mucoviscidosiques. Le vieillissement de la population atteinte par la mucoviscidose devient alors un enjeu majeur pour les patients et les équipes soignantes. L'allongement de la durée de vie s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des comorbidités classiquement associées à la mucoviscidose, mais aussi de l'émergence de nouvelles comorbidités en rapport avec le vieillissement de la population (insuffisance rénale chronique, facteurs de risque cardiovasculaire) (163,184).

Le pharmacien d'officine est bien souvent le professionnel de santé le plus facilement accessible et joue un rôle important auprès des jeunes patients et de leurs familles. Il devra leur apporter toutes ses connaissances sur le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux mis à leur disposition. Par le biais de l'éducation thérapeutique, le pharmacien les accompagne dans l'acquisition des compétences nécessaires à la meilleure gestion de la mucoviscidose et contribue ainsi à l'amélioration leur qualité de vie.

Références bibliographiques

1. Sauty A, Plojoux J, Mornand A, Blanchon S, Koutsokera A. Révolution dans le traitement de la mucoviscidose. *Rev Med Suisse*. 2020;16(698):1229-35.
2. Haute Autorité de Santé. Crcm Lyon -centre de reference [Internet]. 2017 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose
3. Hubert D. Mucoviscidose. In: EMC AKOS (Traité de médecine) [Internet]. Elsevier Masson; 2018 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693917720030>
4. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. *Arch Pédiatrie*. 2012;19(S1):S17-9.
5. Benoist G, Bourrillon A, Delacourt C, Gras-Le Guen C. Mucoviscidose chez l'enfant. In: *Pédiatrie* [Internet]. 8e éd. Elsevier Masson; 2017 [cité 20 févr 2023]. p. 720-8. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294764813000631>
6. Becq F. CFTR et mucoviscidose, une histoire cinquantenaire. *Médecine/sciences*. 2021;37(6-7):654.
7. Yousfi Y. Nouvelles perspectives thérapeutiques en cours d'étude dans la prise en charge de la mucoviscidose [Internet] [Thèse d'exercice]. Université d'Angers; 2022 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/16003023/2022PPHA14772/fichier/14772F.pdf>
8. Ait Ouazzou A. Nouvelle thérapie contre la mucoviscidose: évaluation de l'impact de l'association elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) sur l'arrêt des traitements symptomatiques chez les patients adultes atteints de mucoviscidose sévère [Thèse d'exercice]. [Paris]: Université Paris Cité; 2021.
9. Crcm lyon. Protocole national de soin [Internet]. 2017 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
10. Andraud A. Bénéfices des traitements innovants dans la prise en charge de la mucoviscidose [Internet] [Thèse d'exercice]. Université de Montpellier; 2022 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://ged.biu-montpellier.fr/florabium/jsp/nomem.jsp?NOMEM=2022MONT3072>
11. HAS. KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacafto) (en association avec KALYDECO) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2022 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3327002/fr/kaftrio-ivacaftor/-tezacaftor/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose
12. Chupin L. Kaftrio ® : une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose [Thèse d'exercice]. Université de Nantes; 2022.
13. Le Robert. Mucoviscidose [Internet]. 2023 [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/mucoviscidose>
14. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 11 juill 1968;279(2):65-9.
15. Ferec C. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. 2017 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
16. Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose : bilan des données 2021 [Internet]. Vaincre la mucoviscidose. 2022. Disponible sur: www.regsitredelamuco.org
17. Registre français de la mucoviscidose : bilan des données 2021 - Filière Muco CFTR - mucoviscidose [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-filiere/actualites/279-registre-francais-de-la-mucoviscidose-bilan-des-donnees-2021>
18. Registre francais 2021. Registre français de la mucoviscidose : bilan des données 2021

- [Internet]. 2023 [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-filiere/actualites/279-registre-francais-de-la-mucoviscidose-bilan-des-donnees-2021>
19. Hubert D. Mucoviscidose. In: EMC AKOS (Traité de médecine) [Internet]. Elsevier Masson; 2005 [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/29189/mucoviscidose>
 20. Ait Ouazzou A. Nouvelle thérapie contre la mucoviscidose: évaluation de l'impact de l'association elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) sur l'arrêt des traitements symptomatiques chez les patients adultes atteints de mucoviscidose sévère [Thèse d'exercice]. [Paris]: Université Paris Cité. Faculté de santé. UFR de pharmacie; 2021.
 21. Magnien T. Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de mucoviscidose [Internet] [Thèse d'exercice]. Université de Bordeaux; 2014 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110565>
 22. Noël S, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. In: EMC Pédiatrie. Elsevier Masson; 2019.
 23. Mattia A. Réalisation d'une étude auprès de patients traités par Kaftrio, première tri-thérapie dans le traitement de la mucoviscidose [Thèse d'exercice]. [Montpellier]: Université Montpellier; 2022.
 24. Filière Muco cfr. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose [Internet]. HAS. 2017 [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
 25. Société de Pneumologie de Langue Française. De la primo-infection à la colonisation chronique par *P. aeruginosa* au cours de la mucoviscidose : une affaire de virus ? [Internet]. 2022 [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://splf.fr/de-la-primo-infection-a-la-colonisation-chronique-par-p-aeruginosa-au-cours-de-la-mucoviscidose-une-affaire-de-virus/>
 26. Bardin P. Inflammation pulmonaire et rôle des micro-ARN dans la mucoviscidose [Internet] [Thèse de doctorat]. [Paris]: Sorbonne Université; 2019 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2019SORUS046/document>
 27. Villain C. Mucoviscidose et nutrition [Thèse d'exercice]. [Amiens]: Université de Picardie Jules Verne; 2020.
 28. Lozinguez E. Place de la trithérapie dans la prise en charge d'un patient atteint de la mucoviscidose: cas de comptoir [Thèse d'exercice]. [Reims]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2022.
 29. Billet A. Relations structure-fonction du CFTR : étude de l'influence de l'extrémité C-terminale du NBD1 et de son environnement moléculaire sur l'adressage, l'activité et la pharmacologie des canaux [Thèse de doctorat]. Université de Poitiers; 2006.
 30. Chevalier B, Baatallah N, Najm M, Castanier S, Jung V, Pranke I, et al. Differential CFTR-Interactome Proximity Labeling Procedures Identify Enrichment in Multiple SLC Transporters. *Int J Mol Sci*. 11 août 2022;23(16):8937.
 31. HAS. Conférence de consensus Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. In Paris; 2002. p. 24.
 32. Valette K. Physio-pathologie. *Pneumologie*. 2022;33:1-12.
 33. VALETTE K. Physiologie et physiopathologie du mucus des voies aériennes -. In: Elsevier-Masson. 2022 [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155195X22505356>
 34. Eckrich J, Zissler UM, Serve F, Leutz P, Smaczny C, Schmitt-Grohé S, et al. Airway inflammation in mild cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1 janv 2017;16(1):107-15.
 35. Margaroli C, Garratt LW, Horati H, Dittrich AS, Rosenow T, Montgomery ST, et al. Elastase Exocytosis by Airway Neutrophils Is Associated with Early Lung Damage in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2019;199(7):873-81.

36. Valette K, Mankouri F, Gras D. Physiologie et physiopathologie du mucus des voies aériennes. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale Pneumologie [Internet]. 2022 [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1524671/physiologie-et-physiopathologie-du-mucus-des-voies>
37. Fayon M, Ladipo Y, Galodé F, Debelleix S, Reix P. Atteinte respiratoire précoce dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 déc 2016;23(12, Supplément):12S9-14.
38. Savy N, Labbé A. Insuffisance respiratoire chronique du nourrisson et de l'enfant - ClinicalKey Student. In: EMC Pédiatrie [Internet]. Elsevier Masson; 2014 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/873590/insuffisance-respiratoire-chronique-du-nourrisson>
39. Ohlmann C, Pirot V, Semana C, Reix P. Pneumopathies bactériennes et leurs complications. In: EMC Pédiatrie [Internet]. Elsevier Masson. 2017 [cité 23 févr 2023]. (Pédiatrie ;Maladies infectieuses; vol. 37). Disponible sur: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0011/997319/04-51865_4-069-D-10.pdf
40. Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. In: Seminars in respiratory and critical care medicine. Thème Medical Publishers; 2019. p. 727-36.
41. HAS. Les complications de la BPCO : une hospitalisation au cas par cas [Internet]. 2023 [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118953/fr/les-complications-de-la-bpco-une-hospitalisation-au-cas-par-cas
42. Jarry-Lacombe H. Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge symptomatique aux nouvelles thérapeutiques [Thèse d'exercice]. Université de Limoges; 2016.
43. Thouvenin G, Ruffin M, Corvol H. Mucoviscidose : un second souffle. Perfect En Pédiatrie. 2021;4(1):5-9.
44. Fayard L. Impact des macrolides au long cours sur la flore fongique pulmonaire des patients suivis pour une mucoviscidose [Thèse d'exercice]. Université Amiens; 2021.
45. Bernardy EE, Raghuram V, Goldberg JB. Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa Isolates from the Same Cystic Fibrosis Respiratory Sample Coexist in Coculture. Microbiol Spectr. 18 juill 2022;10(4):e00976-22.
46. Camus L, Briaud P, Bastien S, Elsen S, Doléans-Jordheim A, Vandenesch F, et al. Trophic cooperation promotes bacterial survival of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa. ISME J. déc 2020;14(12):3093-105.
47. Vu-thien H. Infection à *Staphylococcus aureus* au cours de la mucoviscidose. Antibiotiques. 2003;5(4):218-20.
48. Valour F, Chebib N, Gillet Y, Reix P, Laurent F, Chidiac C, et al. Infections broncho-pulmonaires à *Staphylococcus aureus*. Rev Pneumol Clin. 2013;69(6):368-82.
49. Doncel RD, Larcher P, Schmitter C, Zouaghi S. Mucoviscidose, quand les bactéries coopèrent pour mieux régner : la recherche en microbiologie vue par les étudiants de l'ENS de Lyon. Médecine/sciences. 2021;37(10):939-41.
50. Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo JD, Jeannot K. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. Rev Francoph Lab. 1 sept 2011;2011(435):49-62.
51. Kernen Y, Roulet M, Sauty A. Détection et prise en charge précoce de la primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients avec mucoviscidose. Rev Med Suisse. 2005;9:637-40.
52. Rosenstein BJ. La mucoviscidose [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2021 [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/la-mucoviscidose/la-mucoviscidose>
53. Guigon L. Les traitements antibiotiques inhalés dans le cadre de la mucoviscidose [Thèse d'exercice]. [Lyon]: Université Claude Bernard; 2016.
54. Merens A, Jault P, Bargues L, Cavallo J. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. In: EMC

- Maladies Infectieuses [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2013 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1166859812569747>
55. de Vrankrijker AMM, van der Ent CK, van Berkhout FT, Stellato RK, Willems RJL, Bonten MJM, et al. *Aspergillus fumigatus* colonization in cystic fibrosis: implications for lung function? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(9):1381-6.
56. Stanford GE, Jones M, Charman SC, Bilton D, Usmani OS, Davies JC, et al. Clinimetric analysis of outcome measures for airway clearance in people with cystic fibrosis: a systematic review. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:1-12.
57. Bonnaud G. Exploration fonctionnelle respiratoire [Internet]. Pneumocourtancy. 2011 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: http://pneumocourtancy.fr/page_spirometrie.html
58. Ameli.fr. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. 2020 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
59. Costenoble V. État des lieux actuel et perspectives sur la prise en charge de la mucoviscidose en France [Internet] [Thèse d'exercice]. [Nantes]: Nantes Université; 2021 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: <https://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show/show?id=d92b779c-25be-4991-9a41-8b156dd9c381>
60. Riou M, Canuet M, Kessler R. Insuffisance respiratoire chronique et son traitement instrumental (oxygénothérapie et ventilation mécanique). In: EMC Pneumologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2021 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155195X21898849>
61. Gauchez H, Cayeux C, Thumerelle C, Beauvois E, Foure H. Prise en charge de la mucoviscidose. In: EMC Kinésithérapie, Médecine physique, Réadaptation [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2013 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/791478/prise-en-charge-de-la-mucoviscidose>
62. Morrison L, Milroy S. L'utilisation de dispositifs vibratoires pour aider les personnes atteintes de mucoviscidose à dégager le mucus présent dans leurs voies respiratoires [Internet]. Cochrane Library. 2020 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD006842/CF_l'utilisation-de-dispositifs-vibratoires-pour-aider-les-personnes-atteintes-de-mucoviscidose-degager
63. Savy N, Labbe A. Insuffisance respiratoire chronique du nourrisson et de l'enfant - ClinicalKey Student [Internet]. Elsevier Masson. France: Elsevier Masson; 2014 [cité 26 févr 2023]. (Pédiatrie ,Maladies infectieuses; vol. 34). Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1637501713416794>
64. Bontemps F, Collin AH, Blanc A. Aérosolthérapie par par les différents type de nébulisation [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. 2018 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3208/aerosoltherapie-par-nebulisation.html>
65. Bailly-Bothua C. Savoir prescrire un traitement par nébulisation. *Rev Gen Pneumol*.
66. Lozinguez E. Place de la trithérapie dans la prise en charge d'un patient atteint de la mucoviscidose : cas de comptoir [Thèse d'exercice]. [Reims]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2022.
67. Dubus J. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. *Rev Mal Respir*. 2008;25(8):989-98.
68. Vidal. PULMOZYME 2500 U/2,5 ml sol p inhal p nébulis [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/pulmozyme_2500_u_2_5_ml_sol_p_inhal_p_nebulis-14010.html
69. Vidal. MUCOCLEAR 3 % sol p inhal p nébulis hypertonique Chlorure de sodium [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/mucoclear_3_sol_p_inhal_p_nebulis-hypertonique-chlorure-de-sodium-14011.html

tlse3.fr/parapharmacie/mucoclear_3_sol_p_inhal_p_nebulis_hypertonique_chlorure_de_sodium-172214.html

70. Pharmacomédicale. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>

71. Vidal. AIROMIR AUTOHALER 100 µg susp p inhal en flacon pressurisé [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/airomir_autohaler_100_g_susp_p_inhal_en_flacon_pressurise-439.html

72. Vidal. VENTOLINE 100 µg/dose susp p inhal en flacon pressurisé [Internet]. 2023 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/ventoline_100_g_dose_susp_p_inhal_en_flacon_pressurise-17381.html

73. Vidal. BRICANYL TURBUHALER 500 µg/dose pdre p inhal [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/bricanyl_turbuhaler_500_g_dose_pdre_p_inhal-2495.html

74. Vidal. BRICANYL 5 MG/2 ML SOL P INHAL P NEBULIS EN RECIPIENT UNIDOSE [Internet]. 2023 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/recherche.html?q=BRICANYL%205%20MG%202%20ML%20SOL%20P%20INHAL%20P%20N%C3%89BULIS%20EN%20R%C3%89CIPIENT%20UNIDOSE>

75. SEREVENT 25 µg susp p inhal bucc en flacon pressurisé - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/serevent_25_g_susp_p_inhal_bucc_en_flacon_pressurise-14992.html

76. SEREVENT DISKUS 50 µg/dose pdre p inhal - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/serevent_diskus_50_g_dose_pdre_p_inhal-14990.html

77. Vidal. ATROVENT 0,25 mg/1 ml sol p inhal p nébulis en récipient unidose enfant [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/atrovent_0_25_mg_1_ml_sol_p_inhal_p_nebulis_en_recipient_unidose_enfant-19570.html

78. Masson E. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. II. Stratégie antibiotique [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/6748/1-antibiotherapie-dans-la-mucoviscidose-ii-strateg>

79. VIDAL. ORELOX 40 MG/5 ML GLE P SUSP BUV ENFANT NOURRISSON [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/recherche.html?q=ORELOX%2040%20MG%205%20ML%20GL%20P%20SUSP%20B%20UV%20ENFANT%20NOURRISSON>

80. HAS. Conférence de consensus : prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. In Paris; 2002 [cité 10 janv 2023]. p. 24. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf

81. Pharmacomédicale. Antistaphylocoques (généralités) [Internet]. 2017 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antistaphylocoques-generalites>

82. Vidal. AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE ALMUS 500 MG/62,5 MG cp pellic adulte [Internet]. 2023 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/recherche.html?q=AMOXICILLINE/ACIDE%20CLAVULANIQUE%20ALMUS%20500%20MG%2062,5%20MG%20CP%20PELLIC%20ADULTE>

83. Vidal. AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE ZYDUS FRANCE 100 mg/12,5 mg/ml pdre p susp buv en flacon enfant [Internet]. 2023 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/amoxicilline_acide_clavulanique_zydus_france_100_mg_12_5_mg_ml_pdre_p_susp_buv_en_flacon_enfant-19570.html

- tlse3.fr/medicament/amoxicilline_acide_clavulanique_zydus_france_100_mg_12_5_mg_ml_pdre_p_susp_buv_en_flacon_enfant-142590.html
84. Sermet-Gaudelus I. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. II. Stratégie antibiotique. Arch Pédiatrie. 2000;7(6):645-56.
85. ENS Lyon. Mucoviscidose : les infections pulmonaires plus persistantes grâce à la coopération bactérienne [Internet]. 2020 [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ens-lyon.fr/actualite/recherche/mucoviscidose-les-infections-pulmonaires-plus-persistantes-grace-la-cooperation>
86. Pharmacomedical.org. Lincosamines - synergistines - polymyxines - phénicolés [Internet]. 2017 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lincosamines-synergistines-polymyxines-phenicoles>
87. Vidal. PYOSTACINE 500 mg cp pellic [Internet]. 2023 [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/pyostacine_500_mg_cp_pellic-14052.html
88. Vidal. RIFADINE 600 mg pdre/solv p sol p perf IV [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/rifadine_600_mg_pdre_solv_p_sol_p_perf_iv-14477.html
89. HAS. Antibiothérapie des infections à enterobactéries et à pseudomonas [Internet]. 2019 [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/synthese_infections_enterobacteries.pdf
90. Khalifa ABH, Moissenet D, Thien HV, Khedher M. Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations. Ann Biol Clin (Paris). 1 août 2011;69(4):393-403.
91. Collège Nationale de Pharmacologie Médicale. Aminositides injectable [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aminositides>
92. Southernl KW. Traitement antibiotique macrolide chez les personnes atteintes de mucoviscidose et d'infection pulmonaire chronique [Internet]. 2012 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD002203/CF_traitement-antibiotique-macrolide-chez-les-personnes-atteintes-de-mucoviscidose-et-dinfection
93. Pharmacomédicale. Quinolones [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
94. Vidal. AZITHROMYCINE ARROW 250 mg cp pellic [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/azithromycine_arrow_250_mg_cp_pellic-85473.html
95. Vidal. Tobi 300 mg/5 ml sol p inhal p nébulis - [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/tobi_300_mg_5_ml_sol_p_inhal_p_nebulis-16512.html
96. Vidal. Tobi inhaler 28 mg pdre p inhal en gél [Internet]. 2023 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/tobi_podhaler_28_mg_pdre_p_inhal_en_gel-109276.html
97. Ben Haj Khalifa A, Moissenet D, Vu Thien H, Khedher M. [Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation]. Ann Biol Clin (Paris). 2011;69(4):393-403.
98. HAS. Aztreonam. 2006.
99. Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chiron R, Bui S, Fayon M. Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose. Rev Mal Respir. 2015;32(6):557-65.
100. Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, Kiani Nejad A, Yashmi I, Motahar M, et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. J Clin Lab Anal. 2022;36(6):e24427.

101. Edmondson C, Davies JC. Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. mai 2016;7(3):170-83.
102. Stick SM, Foti A, Ware RS, Tiddens HAWM, Clements BS, Armstrong DS, et al. The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):776-84.
103. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis - Southern, KW - 2012 | Cochrane Library [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002203.pub4/full?highlightAbstract=mucoviscidos%7Cmucoviscidose%7Cmacrolid%7Cmacrolide>
104. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2006;61(10):895-902.
105. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, et al. Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. août 2014;35(S1):s1-67.
106. Elphick H, Mallory G. L'oxygénothérapie dans le traitement de la mucoviscidose [Internet]. Cochrane Library. 2013 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD003884/CF_loxygenotherapie-dans-le-traitement-de-la-mucoviscidose
107. Stuart Elborn J. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 19 nov 2016;388(10059):2519-31.
108. Académie nationale de médecine. La révolution thérapeutique des modulateurs [Internet]. 2021 [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/10/21.10.5-PCRA-Mucoviscidose-derniere-version.pdf>
109. Mercier JC, Foucaud P. Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. *Bull Académie Natl Médecine*. 2022;206(6):775-86.
110. Canadian Medical hall of fame. Lap-Chee Tsui, PhD [Internet]. CMHF. 2023 [cité 5 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cdnmedhall.ca/fr/laur%C3%A9ats/lapcheetsui>
111. Riordan J. Identification of the cystic fibrosis gene: 1989 [cité 4 mai 2023]; Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Identification+of+the+cystic+fibrosis+gene%3A+cloning+and+characterization+of+complementary+DNA&author=Riordan+JR%2C+Rommens+JM%2C+Kerem+B&journal=Science&volume=245&pages=1066-1073&publication_year=1989
112. Dussart J. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique de l'enfant atteint de mucoviscidose [Internet] [Thèse d'exercice]. [Lille]: Université de Lille; 2018 [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2018/2018LILUE128.pdf
113. Pharmacomédicale. Modulateurs de CFTR [Internet]. 2022 [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-de-cftr>
114. Mall MA, Brugh R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2022;206(11):1361-9.
115. Académie nationale de médecine. Mucoviscidose [Internet]. 2021 [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/10/21.10.5-PCRA-Mucoviscidose-derniere-version.pdf>
116. Bergougnot A. Régulation épigénétique du gène CFTR [Internet] [Thèse de doctorat]. [Montpellier]: Université de Montpellier I; 2013 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2013MON13521/document>
117. Mall MA. Unplugging Mucus in Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Supplement_2):S177-85.
118. Vidal. Aztréonam [Internet]. 2023 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr->

s.docadis.univ-tlse3.fr/recherche.html?q=astreonam

119. Georgopapadakou NH, Smith SA, Sykes RB. Mode of action of azthreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1982;21(6):950-6.
120. Munck A, Cheillan D, Girodon E, Nguyen Khoa T, Wizla N, Audrezet MP, et al. Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : aspects pratiques et perspectives. *Perfect En Pédiatrie.* juin 2019;2(2):163-71.
121. Stuart Elborn J. Cystic fibrosis. *The Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
122. HAS. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement [Internet]. 2009 [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_765713/fr/le-depistage-neonatal-systematique-de-la-mucoviscidose-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-apres-5-ans-de-fonctionnement
123. Cabrini G. Innovative Therapies for Cystic Fibrosis: The Road from Treatment to Cure. *Mol Diagn Ther.* avr 2019;23(2):263-79.
124. Ferec C, Scotet V. Mucoviscidose : du gène à la thérapie. Une maladie modèle pour la médecine de précision. In: *EMC Pneumologie.* Paris: Elsevier Masson; 2020.
125. Vertex. Mechanism of Action : TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) [Internet]. 2020 [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.trikaftahcp.com/mechanism-of-action>
126. Lebecque O, Leal T, Lebecque P. Mucoviscidose : le tournant des modulateurs. *Louvain Méd.* 2019;138(2):126-36.
127. 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.* 1 janv 2020;8(1):65-124.
128. Bui S, Macey B, Fayon M. Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose. In: *EMC Pédiatrie* [Internet]. Archives de pédiatrie. Elsevier Masson; 2016 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: Doi : 10.1016/S0929-693X(17)30062
129. Ferec C, Scotet V. Mucoviscidose : du gène à la thérapie. Une maladie modèle pour la médecine de précision. In: *EMC Pneumologie.* Paris: Elsevier Masson; 2020.
130. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, ElSaygh H, Sanni A. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus.* juill 2021;13(7):e16144.
131. Kaplan E. CFTR modulator drug desensitization: Preserving the hope of long term improvement - Leonhardt. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021 [cité 7 mai 2023]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.25437>
132. EMA. Kaftrio [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>
133. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-32.
134. Paitraud D. Mucoviscidose : extension du remboursement de KAFTRIO et KALYDECO en pédiatrie, dès 6 ans [Internet]. Vidal. 2022 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29997-mucoviscidose-extension-du-remboursement-de-kaftrio-et-kalydeco-en-pediatrie-des-6-ans.html>
135. Enaud R. Microbiome et inflammation pulmonaires et digestifs dans la mucoviscidose: Approches physiopathologiques et thérapeutiques [Thèse doctorat université]. [Bordeaux]: Université Bordeaux; 2021.
136. Ema. Kalydeco [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>
137. Vidal. KALYDECO 150 mg cp pellic [Internet]. 2023 [cité 21 mars 2023]. Disponible sur:

- https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/kalydeco_150_mg_cp_pellic-120441.html
138. Chupin louise. Kaftrio ® : une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose [Thèse d'exercice]. Université de Nantes; 2022.
 139. Vidal. ORKAMBI 100 mg/125 mg cp pellic [Internet]. 2023 [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/orkambi_100_mg_125_mg_cp_pellic-188627.html
 140. Vidal. SYMKEVI 100 mg/150 mg cp pellic [Internet]. 2023 [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/medicament/symkevi_100_mg_150_mg_cp_pellic-196590.html#indications
 141. Vidal. KAFTRIO 37,5 mg/25 mg/50 mg, KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés. 2022.
 142. HAS. Kalydeco (ivacaftor) : Mucoviscidose 6 ans+ [Internet]. 2022 [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3343182/fr/kalydeco-ivacaftor-mucoviscidose-6-ans
 143. Ansm. Demande d'élargissement kaftrio-kalydeco.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/02/20220601-put-cpc-kaftrio-kalydeco.pdf>
 144. Vidal. Prescription et délivrance des médicaments : prescription des médicaments d'exception [Internet]. 2020 [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-prescription-des-medicaments-d-exception-id14186.html>
 145. Vertex. Kaftrio: résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Agence européenne du médicament. 2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_fr.pdf
 146. Zhang M, Brindle K, Robinson M, Ingram D, Cavany T, Morice A. Chronic cough in cystic fibrosis: the effect of modulator therapy on objective 24-h cough monitoring. *ERJ Open Res.* avr 2022;8(2):00031-2022.
 147. HAS. Questionnaire mucoviscidose revisité [Internet]. 2023 [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/47272097-Questionnaire-mucoviscidose-reviser.html>
 148. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2021;203(3):381-5.
 149. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From ivacaftor to triple combination: a systematic review of efficacy and safety of CFTR modulators in people with cystic fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5882.
 150. Mall MA, Brughna R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2022;206(11):1361-9.
 151. Flume PA, Suthoff ED, Kosinski M, Marigowda G, Quittner AL. Measuring recovery in health-related quality of life during and after pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(5):737-42.
 152. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Child Basel Switz.* 15 mars 2023;10(3):554.
 153. Beck MR, Hornick DB, Pena TA, Singh SB, Wright BA. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on bacterial cultures from people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* mai 2023;58(5):1569-73.
 154. Jenkins L, Mills H, McCaughan J, Doherty G, Reid A, Bell J, et al. P043 A snapshot of respiratory microbiology results pre- and postcommencing Kaftrio®. *J Cyst Fibros* 2. 1 janv

2021;20:551-2.

155. Salehi M, Iqbal M, Dube A, AlJoudeh A, Edenborough F. Delayed hepatic necrosis in a cystic fibrosis patient taking Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio). *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101553.

156. Mok L, Garcia-Uceda Juarez A, Cooper M, Kemner-van de Corput M, de Bruijne M, Feyaerts N, et al. The effect of CFTR modulators on structural lung disease in cystic fibrosis. *Front Pharmacol*. 11 avr 2023;14.

157. Burgel P. Évolutions épidémiologiques de la mucoviscidose en France: perspectives à 10 ans. *Arch Pédiatrie*. 2016;23(12S):12S4-8.

158. Morrison CB, Shaffer KM, Araba KC, Markovetz MR, Wykoff JA, Quinney NL, et al. Treatment of cystic fibrosis airway cells with CFTR modulators reverses aberrant mucus properties via hydration. *Eur Respir J [Internet]*. 1 févr 2022 [cité 29 mai 2023];59(2). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/59/2/2100185>

159. Guerrier M. Questionnaire de recueil du point de vue des associations et des patients -Accès précoce kAFTRIO. Has. 2021;

160. Friconneau M, Archer A, Malaterre J, Salama F, Ouillade MC. Le patient-expert : Un nouvel acteur clé du système de santé. *MS Médecine Sci ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 Vol 36 N° HS P 62-64 [Internet]*. 2020 [cité 14 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/11687>

161. 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.

162. Heo S, Young DC, Safirstein J, Bourque B, Antell MH, Diloreto S, et al. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor / ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mars 2022;21(2):339-43.

163. Burgel PR, Durieu I, Chiron Sophie Ramel 7, R, Ramel S. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease | *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. *ATS journal [Internet]*. 2021 [cité 5 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202011-4153OC>

164. Ramos KJR, Pilewski JM, Taylor-Cousar JL. Challenges in the use of highly effective modulator treatment for cystic fibrosis. 2021;20(3):381-7.

165. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2022;205(5):529-39.

166. Almulhem M, Harnett N, Graham S, Haq I, Visram S, Ward C, et al. Exploring the impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment on opinions regarding airway clearance techniques and nebulisers: TEMPO a qualitative study in children with cystic fibrosis, their families and healthcare professionals. *BMJ Open Respir Res*. oct 2022;9(1):e001420.

167. Aspinall S, Mackintosh K, Hill D, Cope B, McNarry M. Evaluating the Effect of Kaftrio on Perspectives of Health and Wellbeing in Individuals with Cystic Fibrosis. *Int J Environ Res Public Health*. mai 2022;19(10).

168. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Front Pharmacol*. 2023;14:1158207.

169. Vertex. Kaftrio. 2023.

170. Swissmedic. Trikafta® [Internet]. 2021 [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/ueber-uns/publikationen/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-trikafta.html>

171. Mattia A. Réalisation d'une étude auprès de patients traités par Kaftrio, première tri-thérapie

- dans le traitement de la mucoviscidose [Thèse d'exercice]. Université Montpellier; 2022.
172. Vertex. Vertex Announces U.S. FDA Approval for TRIKAFTA® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) in Children With Cystic Fibrosis Ages 2 Through 5 With Certain Mutations | Vertex Pharmaceuticals Newsroom [Internet]. 2023 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://news.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-us-fda-approval-trikaftar-0>
 173. HAS. Mucoviscidose : guide maladie chronique [Internet]. 2017 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose
 174. Basset T. Mucoviscidose et hygiène [Internet]. Ludocare. 2020 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ludocare.com/mucoviscidose-et-hygiene/>
 175. Dubus J. Dilatation des bronches ou Bronchiectasie [Internet]. RespiFIL - Filière de santé des maladies respiratoires rares. 2021 [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://respifil.fr/maladies/dilatation-des-bronches-ou-bronchiectasie/>
 176. Foucaud P, Gabasi A, Coirier-Duet E, Jalle SL, Merrer J. Hygiène à l'hôpital et à domicile : recommandations françaises et internationales. In: Filière muco-cftr. 2017.
 177. Filière Muco cftr mucoviscidose. Recommandations de vaccination pour les 5-11 ans [Internet]. 2021 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-filiere/actualites/253-covid-19-recommandations-de-vaccination-pour-les-5-11-ans>
 178. VIDAL. Vaccinations [Internet]. 2023 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr-s.docadis.univ-tlse3.fr/recos/details/2734/vaccinations/prise_en_charge
 179. Burgess L, Southern K. Les vaccins antipneumococciques pour les enfants et les adultes atteints de mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD008865/CF_les-vaccins-antipneumococciques-pour-les-enfants-et-les-adultes-atteints-de-mucoviscidose
 180. Pasteur. Hygiène enfant. 2022.
 181. Association vaincre la mucoviscidose. Kaftrio® : bénéfices cliniques confirmés chez les patients avec une atteinte sévère [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2021 [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2021/03/03/kaftrior-benefices-cliniques-confirmes-chez-les-patients-avec-une-atteinte-severe-3277>
 182. Ferec C. Mucoviscidose-les pistes de recherches. Inserm [Internet]. 2021 [cité 6 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
 183. La mucoviscidose - Filière Muco CFTR - mucoviscidose [Internet]. 2023 [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-mucoviscidose>
 184. Regard L, Lfoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Veillir avec la mucoviscidose. Rev Pneumol Clin. oct 2018;74(5):279-91.

Annexes : supports de communication pour les enfants sur le Kaftrio® et le Kalydeco®

Je pense à

Allo docteur ! Appeler mon médecin du CRCM si introduction d'un nouveau médicament : pour vérifier la compatibilité avec le KAFTRIO® et le KALYDECO®

Ne pas croquer, ni casser ou écraser les comprimés

Ne pas consommer de Millepertuis (en infusion ou phytothérapie)

Ne pas manger, ni boire de gamblemousse ou certains produits à base de cet aliment

Ne pas manger, ni boire de gamblemousse ou certains produits à base de cet aliment

C'est quoi un repas ou collation avec 8g à 10g d'aliments gras ?
La prise des modulateurs du gène CFTR nécessite d'être associée à un repas ou une collation riche en graisse (8g à 10g). Ci-dessous quelques exemples pour vous y aider :

- 10 g de beurre (1 carré de beurre)
- 2 cuillères à soupe d'huile
- 1 gros bol de lait onctueux (250 ml)
- 30 g de fromage
- 1 muffin au chocolat
- 2 cuillères à café de pâte à tartiner au chocolat
- 1 filet de saumon (150 g) ou 2 tranches de saumon fumé (100g)
- 1 steak haché d'environ 100g (15% MG) ou un équivalent en viande (boeuf, agneau, porc)
- 10 amandes
- 1 portion de frites (environ 100g)
- 1 pain complet de chips (10g)
- Environ 30g de charcuterie
- 1 complément nutritionnel oral lacté (Attention !! les compléments nutritionnels type « jus de fruit » n'apportent pas de lipides)

En cas d'oubli de traitement

SI OUBLI DE KAFTRIO® et moins de 6h se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise
prendre ses 2 comprimés de KAFTRIO® + 1 comprimé de KALYDECO® le soir

SI OUBLI DE KAFTRIO® et plus de 6h se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise
prendre ses 2 comprimés de KAFTRIO® **ne pas prendre le comprimé de KALYDECO® le soir**

SI OUBLI DE KALYDECO® et moins de 6h se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise
prendre son comprimé de KALYDECO®

SI OUBLI DE KALYDECO® et plus de 6h se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise
ne pas prendre le comprimé de KALYDECO® et attendre le lendemain matin la prise des 2 comprimés de KAFTRIO®

Concrètement :
Par exemple, je prends le KAFTRIO® à 7h30 et le KALYDECO® à 19h30 :
 • J'ai oublié le KAFTRIO® et il n'est pas encore 13h30 :
 -> Vive ! Je prends le KAFTRIO® avec des aliments gras et des extraits pancréatiques.
 • J'ai oublié le KALYDECO® du soir et il n'est pas encore 01h30 :
 -> Vive ! Je prends le KALYDECO® avec des aliments gras et des extraits pancréatiques.
 • J'ai oublié le KAFTRIO® et il est plus 13h30 :
 -> Vive ! Je prends le KAFTRIO® avec des aliments gras et des extraits pancréatiques.
 • J'ai oublié le KALYDECO® du soir et il est plus de 01h30 :
 -> Je saute la prise du KALYDECO® puis à 7h30, je prends bien le KAFTRIO®

⚠ Quelle que soit l'heure de prise, toujours prendre son traitement avec une collation avec 8g à 10g d'aliments gras et extraits pancréatiques pour une meilleure efficacité.

Il est important de rester à l'écoute de son corps.

Avec le Kaftrio® et le Kalydeco®, des changements peuvent survenir, parfois rapidement et évoluer dans le temps. Chaque patient va réagir différemment et vos repères habituels risquent d'être modifiés.

En parler avec l'équipe médicale.

CONTACT

SYMPTÔMES :

- Eruption cutanée
- Rash
- Rougeur
- Acné
- Douleur musculaire
- Céphalées
- Humeur
- Fertilité chez la femme
- Libido
- Glaire cervicale
- Gonflement testiculaire
- Douleur abdominale
- Diarrhée
- Constipation
- Essoufflement
- Toux
- Encombrement
- Oppression thoracique
- Écoulement nasal
- Activités physiques
- Excitation
- Sommeil
- Appétit

KAFTRIO® & KALYDECO® COMMENT LES PRENDRE ?

MATIN : 2 comprimés de KAFTRIO® + 1 repas ou collation riche en graisses*

SOIR : 1 comprimé de KALYDECO® + 1 repas ou collation riche en graisses*

Exemple :
 2 cp KAFTRIO® au petit déjeuner avec 8 à 10 g d'aliments gras + extraits pancréatiques
 1 cp KALYDECO® au repas du soir avec 8 à 10 g d'aliments gras + extraits pancréatiques

* Ex : lait entier, yaourt, beurre, fromage, huile à cuisson / Ex : avocat, viande ou poisson gras, pain

Votre médecin pourra modifier vos soins et traitements habituels en fonction de votre évolution. **Ne prenez pas de décision seule.**

Un bilan sanguin sera effectué régulièrement pour évaluer la tolérance du Kaftrio® sur le foie, les muscles, etc.
L'équipe médicale peut aussi vous proposer de participer à des études sur ce médicament.

Filière MUCO CFTR

Serment De Galien

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

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

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

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

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

Résumé de la thèse en anglais :

Benefits on the respiratory function of children aged 6 to 11 thanks to Kaftrio®, the first tri-
thérapie of cystic fibrosis

Mots-clés : Mucoviscidose, enfants de 6 à 11 ans, Kaftrio®, bénéfiques, fonction pulmonaire.

RÉSUMÉ en français

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population française. La découverte du gène *cystic fibrosis transmembrane conductance*, codant pour la protéine CFTR, a permis de mieux comprendre l'origine de cette maladie et d'identifier les différentes mutations de ce gène altérant la production et la fonction de cette protéine transmembranaire. Cette protéine, qui est un canal épithélial, joue un rôle essentiel dans le transport des ions chlorures et bicarbonates et son dysfonctionnement conduit à la production d'un mucus déshydraté et visqueux principalement localisé au niveau des voies respiratoires. Depuis 2012, le laboratoire *Vertex* a mis au point une nouvelle classe thérapeutique agissant sur la protéine défectueuse appelée modulateur de CFTR ou les « caftors ». Si les premiers médicaments étaient destinés à peu de patients, le Kaftrio[®], première trithérapie, s'adresse à la mutation F508del présente chez plus de 80 % des malades. Il est constitué de molécules innovantes permettant de révolutionner et de renforcer la prise en charge, principalement symptomatique jusque-là, en ciblant les défauts de production de la protéine CFTR mutée et en potentialisant ses effets. Les manifestations cliniques débutent tôt dans la vie et sont dominées par l'atteinte respiratoire qui conditionne la morbidité et la mortalité. Il est donc essentiel d'initier le Kaftrio[®] le plus tôt possible chez les jeunes enfants afin de prévenir l'apparition de lésions irréversibles des poumons. Le Kaftrio[®] vient d'obtenir la mise sur le marché le 22 décembre 2022 pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation F508del.

Ce travail de thèse a pour objet l'étude des bénéfices du Kaftrio[®] sur l'atteinte pulmonaire des enfants âgés de 6 à 11 ans éligibles au traitement.

Après une description de la physiopathologie pulmonaire de la mucoviscidose et de sa prise en charge par les traitements symptomatiques, nous explorerons dans une seconde partie l'origine de la pathologie du gène à la protéine défectueuse, puis nous nous focaliserons sur l'étude du Kaftrio[®] et de son action sur la fonction pulmonaire des enfants âgés de 6 à 11 ans éligibles et sur l'évaluation de sa tolérance et sa sécurité. Nous analyserons les essais cliniques en phase III qui démontrent les bénéfices rapides et spectaculaires au niveau respiratoire du jeune patient, associés à la réduction de ses symptômes cliniques, révolutionnant sa qualité de vie ainsi que celle de sa famille. Puis nous examinerons le questionnaire soumis aux jeunes enfants et à leurs parents qui confirme avec une forte émotion la métamorphose de la vie du petit malade qui devient « presque normale » et semble pouvoir améliorer considérablement son espérance de vie.

TITRE ET RÉSUMÉ en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLÉS :

Mucoviscidose, enfants de 6 à 11 ans, Kaftrio[®], bénéfices, fonction pulmonaire.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

**Faculté de Santé - Département des Sciences pharmaceutiques
Université Toulouse III Paul Sabatier
35, Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse**

**Directeur de thèse : Dr David Léger, Maître de Conférences, Vice-doyen de la faculté de Pharmacie,
Université de Limoges**