

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

**Soutenue publiquement le 22 mai 2013
Par M. BROUX Pierre**

**MUCOVISCIDOSE
ET
EDUCATION THERAPEUTIQUE**

Membres du jury :

- Président :** Monsieur Dine Thierry,
Professeur de Pharmacie clinique, Université Lille 2, Praticien
hospitalier, Centre hospitalier d'Haubourdin
- Assesseur :** Monsieur Kambia Kpakpaga Nicolas,
Maitre de conférences en pharmacie clinique
- Membre extérieur :** Monsieur Kozak Vincent,
Docteur en Pharmacie à Eleu-dit-Leauwette



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique

Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie

Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur Thierry Dine,

Pour avoir accepté de diriger mon travail et m'avoir laissé de l'autonomie dans la réalisation de cette thèse. Pour la qualité de votre enseignement et votre sympathie.

A Monsieur Nicolas Kambia,

Pour l'honneur que vous m'avez fait d'accepter de juger ma thèse.

A Monsieur Vincent Kozak,

Pour m'avoir guidé dans mon apprentissage au cours de mon stage, en m'ayant poussé à la réflexion et en m'encourageant à avoir davantage confiance en moi. Pour les bons moments passés à la pharmacie et les deux étés à travailler ensemble.

A mes parents

Pour votre soutien durant toutes ces années, pour l'aide que vous m'avez apporté au quotidien pour que je puisse effectuer mes études dans les meilleures conditions. Pour les encouragements de ces deux dernières années avec cette petite phrase récurrente « ça avance ta thèse ? »

A Pauline, ma chérie

Pour tes encouragements, la motivation que tu m'as apportée, pour ta présence à mes côtés depuis plus de quatre ans. Je te dois beaucoup. Pour la place que tu occupes dans ma vie. Merci !

A Johannie, Rémy, Marion

Pour les bons moments passés ensemble, les soirées chez l'un ou l'autre, les phrases mémorables ! Pour votre amitié qui m'est chère !

A mes grands parents

Qui seront soulagés de savoir que j'ai enfin fini mes études et qui ont toujours cru en moi !

Sommaire

Introduction.....	14
Partie 1. Description de la maladie.....	15
Chapitre 1. Historique	15
Chapitre 2. Epidémiologie	18
Chapitre 3. Le gène CFTR.....	19
Chapitre 4. Du gène à la protéine	20
I. Traduction et transcription du gène	20
II. Structure de la protéine	20
III. Rôle et fonctionnement du canal.....	21
1. Rôle principal : canal chlorure.....	21
2. Rôles secondaires de CFTR	22
A. Régulation d'autres canaux	22
a. Régulation du canal chlorure rectifiant sortant (ORCC)	22
b. Régulation du canal sodique épithélial (ENaC).....	23
c. Régulation du canal ROMK2	23
d. Régulation des canaux chlore-calcium dépendants (CaCC).....	23
B. Autres rôles.....	23
a. Rôle dans l'inflammation	23
b. Transport de molécules autres que les ions chlorure	23
c. Régulation du pH intracellulaire	23
d. Recyclage des membranes cellulaires	24
Chapitre 5. Localisation de la protéine CFTR	24
Chapitre 6. Génétique	24
I. Les classes de mutations	24
II. Les différents génotypes	26
III. Gènes modificateurs	27
1. Gènes liés à la défense antimicrobienne	28
2. Gènes liés à la réponse immuno-inflammatoire.....	28
3. Gènes liés au système élastase-antiélastase	29
4. Gènes liés au système oxydant-antioxydant.....	29
IV. Transmission de la maladie	29
Chapitre 7. Diagnostic	30
I. Conseil génétique.....	30
II. Diagnostic préimplantatoire	31
III. Diagnostic prénatal	31
IV. Diagnostic néonatal	32
1. Dosage des trypsines immuno-réactives	32
2. Le test de la sueur	33
3. Différence de potentiel transépithéliale nasale.....	34
V. Diagnostic hors du contexte néonatal	34
VI. L'annonce du diagnostic.....	34
1. Aux parents d'enfants atteints.....	34
2. A un adulte lui-même atteint.....	35
Chapitre 8. La physiopathologie.....	36
I. Atteintes respiratoires	36

1.	Atteinte pulmonaire	36
A.	Physiologie respiratoire	36
a.	Fonctions des poumons	36
b.	Histologie des voies respiratoires et clairance mucociliaire	37
B.	Physiopathologie	38
a.	Mécanismes	38
b.	Signes cliniques	38
C.	Complications	39
a.	Les infections bronchiques	39
b.	Autres complications	42
D.	Suivi de la fonction respiratoire	42
2.	Atteinte ORL	44
II.	Atteintes digestives	45
1.	Intestin grêle et Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale (SOID)	45
2.	Pancréas	45
A.	Atteinte exocrine	45
B.	Atteinte endocrine	46
3.	Atteinte hépatobiliaire	47
4.	Reflux gastro-oesophagien (RGO)	47
5.	Prolapsus rectal	48
6.	Troubles du transit intestinal	48
III.	Manifestations génitales	48
IV.	Manifestations cutanées : glandes sudoripares	49
V.	Autres manifestations	49
1.	Manifestations cardiaques	49
2.	Manifestations osseuses	49
Partie 2.	Prise en charge de la mucoviscidose	50
Chapitre 1.	Traitements de l'atteinte respiratoire	50
I.	Bref rappel sur la nébulisation	50
II.	Traitements fluidifiants	50
1.	Les mucofluidifiants classiques (N-Acétylcystéine, Carbocystéine, Ambroxol) ...	50
2.	Dornase Alpha (Pulmozyme®)	50
3.	Sérum salé hypertonique	51
III.	Antibiothérapie	51
1.	Traitement de l'infection à Haemophilus influenzae	53
2.	Traitement de l'infection à Staphylococcus aureus	53
A.	Traitement des infections à SASM	53
B.	Traitement des infections à SARM	55
3.	Traitement de l'infection à Pseudomonas aeruginosa	55
A.	Traitement de la primocolonisation	56
B.	Traitement de l'infection chronique	56
C.	Traitement de fond	57
4.	Traitement de l'infection à Burkholderia cepacia	58
5.	Traitement des infections à Achromobacter xylosoxidans	58
6.	Traitement des infections à Stenotrophomonas maltophilia	58
IV.	Antifongiques	59
V.	Bronchodilatateurs	59

1.	Les β 2-mimétiques	59
2.	Les anti-cholinergiques	60
VI.	Les anti-inflammatoires.....	60
VII.	Kinésithérapie.....	61
1.	Rôle de la kinésithérapie	61
2.	Techniques de kinésithérapie	62
A.	Désobstruction des voies aériennes supérieures.....	62
B.	Augmentation du flux expiratoire	62
C.	Le drainage autogène	63
D.	Utilisation du flutter	63
E.	Apport du kinésithérapeute dans l'aérosolthérapie	64
VIII.	Traitement des hémoptysies.....	64
IX.	Greffe.....	64
1.	Inscription sur la liste d'attente de transplantation	65
A.	Les critères d'inscription sur la liste d'attente	66
B.	Contre-indications à la transplantation.....	66
2.	Préparation à la greffe	67
3.	L'après-greffe	68
A.	Prévention du rejet aigu	68
B.	Prévention du rejet chronique	68
a.	Les anti-calcineurines.....	68
b.	Les anti-métabolites.....	69
c.	Les inhibiteurs de la m-TOR	69
d.	Les corticoïdes.....	69
e.	Traitements adjuvants	70
Chapitre 2.	Traitement de l'atteinte digestive et prise en charge de la dénutrition	70
I.	Insuffisance pancréatique exocrine	70
1.	Les enzymes pancréatiques	70
2.	Les vitamines	71
II.	Insuffisance pancréatique endocrine.....	71
1.	Les mesures hygiéno-diététiques.....	72
2.	Les antidiabétiques oraux	73
3.	Les insulines.....	73
III.	Atteinte hépatobiliaire	74
IV.	Syndrome d'obstruction intestinale distale.....	75
V.	Traitement du reflux gastro-oesophagien	75
VI.	Prise en charge nutritionnelle	75
Chapitre 3.	Prise en charge de la déshydratation	77
Chapitre 4.	Sport	77
Chapitre 5.	Visite dans les CRCM	78
Chapitre 6.	Prise en charge psychologique	79
Chapitre 7.	Associations	80
Chapitre 8.	Assistante sociale.....	80
Chapitre 9.	Vaccination	81
Chapitre 10.	Nouveautés et perspectives thérapeutiques.....	81
I.	Thérapie génique.....	82
II.	Thérapie cellulaire.....	82

III. Thérapie protéique.....	83
IV. Amélioration des traitements pulmonaires.....	83
1. L'hydratation des sécrétions.....	83
Le Bronchitol®.....	83
2. Anti-infectieux.....	84
A. Aztréonam inhalé (Cayston®).....	84
B. Tobramycine poudre inhalée (TOBI Podhaler®).....	84
C. Lévofloxacine inhalée (MP-376 / Aeroquin®).....	85
D. Ciprofloxacine inhalée (Ciprofloxacine Pulmosphere).....	85
E. L'Arikace®.....	85
3. Anti-inflammatoires.....	85
A. L'alpha-1-antitrypsine.....	86
B. Le PUR 118.....	86
C. La N-Acétylcystéine.....	86
D. Le KB001.....	86
E. Le SB 65693.....	87
F. Le sildénafil et les autres inhibiteurs de PDE5.....	87
4. Modulation de CFTR.....	87
A. Le Kalydeco® (ivacaftor).....	87
B. L'Ataluren® (PTC-124).....	88
C. La gentamicine.....	88
D. Le lumacaftor (VX-809).....	88
E. Le VX-661.....	88
V. Amélioration de l'état nutritionnel.....	88
Liprotamase (ALTU-135).....	88
Partie 3. L'éducation thérapeutique du patient et rôle du pharmacien.....	90
Chapitre 1. Définition.....	90
Chapitre 2. Les étapes de l'éducation thérapeutique.....	91
I. Diagnostic d'éducation.....	91
II. Définition des compétences à acquérir.....	91
III. La séance d'éducation thérapeutique.....	92
IV. Evaluation de l'éducation thérapeutique.....	92
Chapitre 3. Les participants.....	93
I. Les éducateurs.....	93
II. Le patient et son entourage.....	93
Chapitre 4. Les compétences.....	93
I. Compétences du sujet adulte (patients adultes ou parents d'enfants dépistés)....	93
II. Compétence de l'enfant-patient.....	94
Chapitre 5. Conducteurs.....	94
Chapitre 6. Exemple de mise en œuvre au CHRU de Lille en pneumologie adulte.....	95
I. Les cartes Jules.....	95
II. Outil « Aérosols et sprays ».....	95
III. Outil « Bactéries, ECBC et antibiotiques ».....	96
Chapitre 7. Les difficultés rencontrées.....	97
Chapitre 8. Quelques exemples d'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose.....	97
Chapitre 9. Le pharmacien dans l'éducation thérapeutique de la mucoviscidose.....	98
Chapitre 10. Rôle du pharmacien.....	98

I.	Repérer les interactions	98
1.	Les antibiotiques	98
2.	Les antifongiques	99
3.	Les traitements anti-rejet.....	100
A.	Ciclosporine	100
B.	Tacrolimus	100
C.	Mycophénolate mofétil	100
D.	Sirolimus	101
E.	Évérolimus	101
4.	Les nouveaux traitements : Kalydeco®	101
II.	Les conseils que peut apporter le pharmacien	101
1.	La prise des médicaments	101
A.	Antibiotiques	101
a.	Généralités	101
b.	Antibiotiques inhalés	102
c.	Antibiotiques par voie systémique	104
B.	Antifongiques.....	106
C.	Fluidifiants	106
a.	Fluidifiants par voie orale	107
b.	Pulmozyme®	107
D.	Traitements anti-rejet	107
a.	Ciclosporine.....	107
b.	Tacrolimus.....	108
c.	Mycophénolate mofétil	108
d.	Sirolimus.....	109
e.	Évérolimus.....	109
f.	Corticoïdes	109
E.	Traitements de l'insuffisance pancréatique exocrine	110
F.	Traitements de l'insuffisance pancréatique endocrine.....	110
a.	Conseils d'auto surveillance.....	111
b.	Conseils pour l'injection d'insuline	111
G.	Nouveaux traitements : Kalydeco®	112
2.	L'utilisation des aérosols et sprays.....	112
A.	« Bonnes pratiques » de l'aérosolthérapie	112
a.	Préparation de la séance	112
b.	Pendant la séance	112
c.	Nettoyage de l'appareil.....	113
B.	Cas particulier de l'eFlow® Rapid	114
C.	Utilisation et nettoyage des dispositifs d'inhalation	114
a.	Nourrissons et jeunes enfants	115
b.	Enfants et adultes	115
III.	Nutrition	117
1.	Adaptation des apports en sel	117
2.	Apports en Oméga 3	117
3.	Diététique du patient diabétique.....	118
4.	Diététique du patient atteint de reflux gastro-oesophagien.....	118
5.	Prise de Substituts nutritionnels oraux.....	118

IV. La vie au quotidien	118
1. Vie sociale.....	118
2. Règles d'hygiène.....	119
3. Vaccination	120
4. Hydratation	120
5. Signes d'urgence et d'exacerbation	120
6. Les traitements.....	120
Conclusion	122
Annexes	124
Bibliographie	129

Introduction

La mucoviscidose est une maladie héréditaire liée à une mutation du gène CFTR, dont le dépistage est, désormais, fait dès la naissance. Ce gène code pour la protéine CFTR, qui est un canal chlore.

Dans l'esprit collectif, cette maladie est généralement associée à une atteinte exclusivement respiratoire. Or, cette protéine est ubiquitaire, par conséquent un défaut de fonctionnement de CFTR ou une absence de celle-ci entraîne bien souvent une atteinte poly-viscérale. En effet, outre l'atteinte respiratoire, on pourra retrouver des signes digestifs, endocrinien ou encore staturo-pondéraux. De ce fait, pour corriger les désordres entraînés par cette maladie, les traitements sont nombreux, parfois lourds, mais surtout contraignants et chronophages. De plus, grâce aux connaissances en génétique et aux nouvelles technologies, de nouveaux traitements sont à l'étude et certains sont prometteurs.

La prise en charge de la mucoviscidose est complexe, et peut parfois être rendue encore plus délicate lorsque les traitements, suite à une greffe, viennent se rajouter au reste des soins. La multitude des traitements ainsi que l'impact de la maladie sur la vie quotidienne peut donc parfois nécessiter la mise en place de l'éducation thérapeutique du patient et cela afin de l'aider à vivre le mieux possible avec sa maladie. Les centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose sont pour l'instant les principaux acteurs de cette démarche. Nous verrons ainsi en quoi peut consister l'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose et nous prendrons appui sur l'expérience vécue au sein du CRCM adulte de Lille durant un stage hospitalo-universitaire.

On pourra alors se poser la question du rôle du pharmacien dans cette démarche d'éducation thérapeutique ainsi que la place que tient le pharmacien dans le réseau de soins. On verra ensuite les conseils que pourra délivrer le pharmacien aux patients atteints de mucoviscidose ainsi que les interactions qu'il pourrait avoir à déceler dans les ordonnances fournies par le patient.

Partie 1. Description de la maladie

Chapitre 1. Historique

Bien avant le moyen âge, certains symptômes, maintenant reconnus comme caractéristiques de la mucoviscidose, maladie alors inconnue, ont été décrits et associés à une mortalité accrue.

En effet, le proverbe suivant est retrouvé dans le folklore médiéval : « Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé. Il est ensorcelé et doit bientôt mourir ». ¹ Cet adage est même retrouvé dans un almanach Suisse de 1857.

Dans l'histoire, on peut constater que plusieurs écrits font référence à des symptômes maintenant considérés comme caractéristiques de la mucoviscidose :

En 1595, le professeur d'anatomie et de botanique néerlandais Pieter Pauw fait l'autopsie du pancréas d'une fillette de 11 ans « ensorcelée ». Il est alors décrit comme « un pancréas gonflé, induré et blanc brillant »

En Espagne, en 1606, le professeur de médecine Alonso y de los Ruyzes de Fonteca décrit également que la sueur de ces enfants « ensorcelés » à un goût salé.

Au milieu du XVI^e siècle, quelques cas de stéatorrhées vraisemblablement causées par une insuffisance pancréatique, ont été décrits.

Durant le XIX^e et le début du XX^e siècle, quelques publications montrent une association de stéatorrhées, de complications liées à un iléus méconial et de lésions pancréatiques. Par exemple, en 1842, Karel Rokitansky, médecin viennois, décrit dans « Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie » un cas létal d'iléus méconial. Il a tout de même été démontré par la suite que les iléus méconiaux n'étaient pas uniquement dus à la mucoviscidose. ²

En 1905, Landsteiner décrit de façon plus précise et plus moderne l'iléus méconial. Le manque de sécrétions pancréatiques provoque un épaissement du méconium et donc une occlusion de l'intestin grêle.

Le début du XX^e siècle amène les premières publications associant des pathologies pulmonaires, des diarrhées ainsi qu'une fonction pancréatique anormale. De même, on recense des phénomènes de stéatorrhées congénitales familiales.

A cette époque, la pathologie n'était pas clairement identifiée et n'était pas encore nommée.

Les années 1930 ont été riches en descriptions de pathologies semblables à la mucoviscidose, mais les recherches restaient concentrées essentiellement sur les stéatorrhées et les lésions pancréatiques.

En 1934, GJ Huet décrit le cas d'un enfant de 10 ans atteint de diarrhées chroniques, mort d'une bronchopneumonie. Il présentait une toux chronique depuis l'âge de 6 ans, des selles grasses, des infections pulmonaires récurrentes. L'autopsie a montré une bronchite purulente avec bronchectasie ainsi qu'une fibrose pulmonaire. Ainsi reconnaît-on bien les symptômes de la mucoviscidose.³

En 1936, Guido Fanconi va poser un premier nom sur cet ensemble de symptômes après l'étude du cas de deux enfants atteints de « maladie coéliqua », pour lesquels il décrit des changements importants au niveau de deux organes vitaux que sont les poumons et le pancréas. Il nomme ce syndrome « Fibromatose kystique du pancréas avec bronchectasie ».⁴

En 1938, Dorothy Hansine Andersen, une pédiatre américaine, fait la première description claire et détaillée tant d'un point de vue clinique que pathologique de la fibrose kystique. Elle y décrit l'iléus méconial, les complications pulmonaires et intestinales mais surtout les particularités histologiques du pancréas lors de la mucoviscidose.⁵

En 1939, après des études sur de nombreux enfants, Dorothy Hansine Andersen soulignera l'importance d'une faible concentration en trypsine dans le suc duodénal. Elle participera avec son équipe de recherche à mettre au point un test pour diagnostiquer la mucoviscidose.

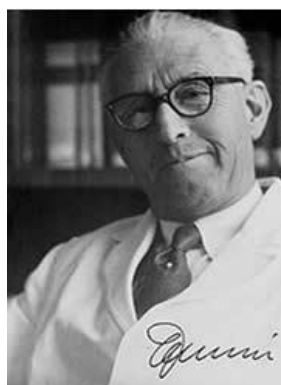


Fig. 1 : A gauche : Guido Fanconi³ ; à droite : Dorothy Hansine Andersen⁶

Les années 1940 apportent de nouvelles informations sur la fibrose kystique :

En 1944, le médecin pathologiste en chef du Children's Hospital de Boston, Sydney Farber, introduit le terme de « Mucoviscidosis ». Il s'agit donc de l'association du mot « mucus » et du mot « visqueux », alors considérée à juste titre par Farber comme étant une composante essentielle de la maladie. Aussi ce terme fut-il employé pour s'opposer à celui utilisé par Dorothy Andersen ciblé essentiellement sur le pancréas. Ce terme est maintenant préféré en dehors des pays anglo-saxons à celui de fibrose kystique du pancréas.⁷

Deux ans plus tard, Andersen conclut après des études au sein de plusieurs familles qu'il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive.⁸

En 1948, Paul di Sant' Agnese décrit, suite à un épisode de canicule, des anomalies électrolytiques de la sueur. Cela confirmera les faits retrouvés dans le folklore médiéval à propos du baiser salé. Il fera part, en 1953, de ses résultats de recherches à la société pédiatrique américaine qui reconnaitra, après plusieurs années, cette anomalie comme composante fondamentale de la maladie. Ainsi, le test de la sueur devient et reste le paramètre le plus commun et le plus fiable pour le dépistage de la mucoviscidose.⁹

A cette époque, les nouveautés sèment la confusion, car aucun lien notoire n'apparaît entre l'épaississement du mucus au niveau de l'intestin, des poumons, du pancréas et la sécrétion anormale au niveau des glandes sudoripares, alors utilisée dans le diagnostic.

De nouvelles découvertes sont faites dans les décennies suivantes comme le diabète chez les enfants atteints de mucoviscidose, relaté en 1955 par Shwachman mais décrit comme la superposition d'une maladie avec une autre.

En 1958, Shwachman et Kulczycki mettent au point un score de sévérité pour déterminer l'état du patient. Ce score est toujours utilisé et est basé sur l'activité générale du patient, son examen clinique, son niveau nutritionnel et une radio de thorax.

Au moment où le dosage de la trypsine du suc duodéal est encore très présent, Shwachman décrit une expérience consistant à induire la transpiration chez des enfants en les plaçant dans une sorte de vêtement en plastique durant 30 à 90 minutes. Des morceaux de gaze y étaient placés pour récolter la sueur. Une valeur supérieure à 80mEq/L a alors été définie comme valeur diagnostic de la mucoviscidose. Malheureusement des cas d'hyperthermies et un cas de mort avec convulsions hyperthermiques sont apparus, et ont poussé à la mise au point d'une autre technique.³

Gibson et Cooke mettent au point en 1959 une technique d'iontophorèse à la pilocarpine. Cela consiste à faire pénétrer la pilocarpine au travers de la peau, jusqu'aux glandes sudoripares grâce à un courant, puis à recueillir la sueur pour en doser la teneur en sodium.^{10,11}

Jusqu'aux années 1980, les recherches ne donnent que très peu d'informations sur la maladie. Il faudra donc attendre 1981 pour assister à de nouvelles découvertes. C'est durant cette année que le docteur Michael Knowles et son équipe démontrent qu'il existe, chez les patients atteints de mucoviscidose, une différence de potentiel transépithéliale nasale bien plus élevée que la normale. Ils identifient alors un défaut de perméabilité au chlore au niveau des cellules de l'épithélium des voies respiratoires. Cette découverte permet à l'équipe d'amener la théorie suivante : le défaut de perméabilité conduit à une

déshydratation des sécrétions et donc à une diminution de la clairance du mucus, d'où des infections pulmonaires chroniques.^{12,13}

En 1983, le professeur P.M. Quinton, lui-même atteint de mucoviscidose, montre qu'au niveau des glandes sudoripares, il ne s'agit pas d'un défaut dans les échanges anioniques mais d'une imperméabilité aux anions.¹⁴

En 1985, l'équipe de Lap-Chi-Tsui localise le gène sur le bras long du chromosome 7 grâce à une nouvelle technique d'analyse de liaisons génétiques.^{15,16}

En 1989, les équipes de Lap-Chi-Tsui, Collins et Riordan isolent et clonent le gène CF. Ils appelleront CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) la protéine codée par ce gène. Bien que l'on sache à cette époque que celle-ci est transmembranaire, on ne lui en connaît pas encore l'identité exacte.^{17,18} Ce n'est que deux ans plus tard que H.A. Berger et M.P. Anderson lèvent le voile sur l'identité de cette protéine, à savoir un canal chlore et non un régulateur du canal chlore comme il avait pu être suggéré.^{19,20} Ces découvertes leur permettront d'identifier une première mutation en 7q31.2 c'est-à-dire sur le bras long du chromosome 7(7q), au niveau de la région 31, bande 2.

En 2002, un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose est instauré, et s'ajoute aux quatre autres maladies déjà dépistées au 4^e jour de vie (Drépanocytose, Hyperplasie congénitale des surrénales, Hypothyroïdie, Phénylcétonurie)²¹.

Chapitre 2. Epidémiologie

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne. En effet on y dénombre 1 personne sur 2500 atteinte de mucoviscidose²², comparé aux populations asiatiques et africaines, où l'on dénombre respectivement 1 personne sur 30 000 et 1 personne sur 15 000²³.

Selon les chiffres du Registre français de la mucoviscidose, en 2008 le nombre de patients suivis en France était proche de 5360 patients²⁴, alors qu'en 2007 il avoisinait les 5140 patients²⁵. Cependant, le nombre de personnes atteintes était alors estimé à 6500²⁶. En Belgique, aux mêmes dates, le Registre Belge de la mucoviscidose dénombrait un peu plus de 1000 patients suivis.²⁷

On observe au sein de la France des disparités au niveau de la répartition géographique des malades, en effet on peut remarquer deux arcs où le nombre de patients est plus élevé : le premier arc, nord-ouest, où l'on retrouve de fortes prévalences en Bretagne et dans le Nord puis le second arc, à l'est de la France, présentant de fortes densités de malades principalement dans le Doubs, en Meurthe-et-Moselle, dans le Var et en Haute-Corse. Il en est de même pour le département de la Réunion qui présente un fort taux de patients atteints de mucoviscidose.²⁵

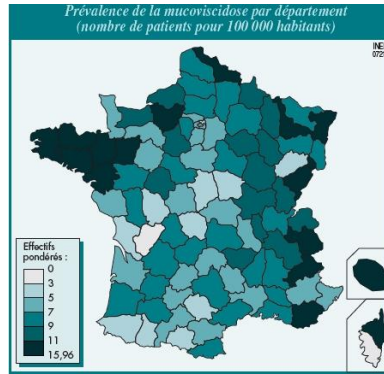


Fig. 2 : Prévalence de la mucoviscidose par département en 2008
(Nombre de patient pour 100 000 habitants)²⁴

Même si l'âge moyen augmente d'année en année, la population atteinte de mucoviscidose reste globalement assez jeune. Effectivement on note qu'en 2008 l'âge moyen était de 17,3 ans alors qu'il était de 16,9 ans en 2007. De plus, grâce à la recherche et aux progrès de la médecine, l'espérance de vie est désormais évaluée à 46 ans alors qu'elle n'était que de 7 ans en 1965²³. Cependant, l'âge moyen du décès passe seulement de 9 ans en 1985 à 22 ans en 2005²⁸.

Aussi peut-on remarquer que le nombre d'hommes atteints excède celui des femmes, on compte environ 110 hommes pour 100 femmes, cette proportion restant assez stable depuis quelques années^{24,25}.

Chapitre 3. Le gène CFTR

Le gène CFTR est situé sur le chromosome 7, au niveau du bras long de celui-ci. Il est composé de 27 exons, conservés après épissage alternatif, s'étendant sur 250kb codant pour un ensemble de 1480 acides-aminés.^{22,29}

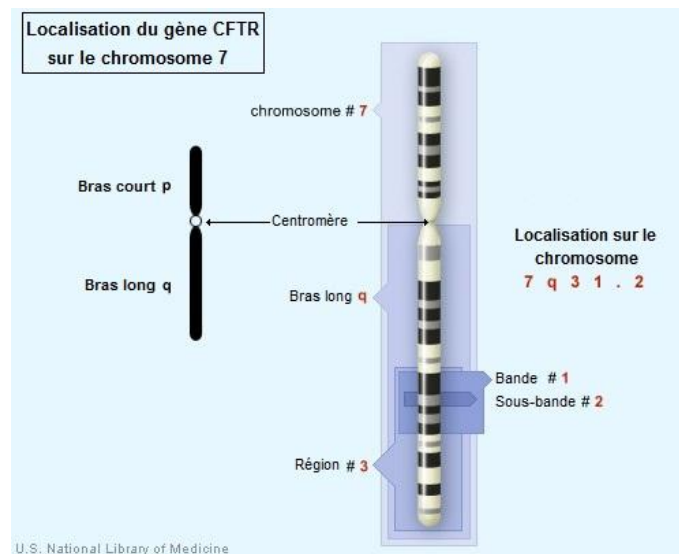


Fig. 3 : Schéma de la localisation du gène CFTR sur le chromosome 7³⁰

Cet enchaînement d'acides-aminés forme une protéine transmembranaire, elle aussi appelée CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Ce gène peut subir plusieurs types de mutations, ce qui explique en partie une grande hétérogénéité des formes de mucoviscidose.^{22,31}

Chapitre 4. Du gène à la protéine

I. Traduction et transcription du gène

Le gène CFTR, situé sur le chromosome 7 est transcrit à partir de l'ADN en ARNm (ARN messenger). Puis au niveau du réticulum endoplasmique granuleux, l'ARNm est traduit en protéine par les ribosomes.

II. Structure de la protéine

La protéine CFTR est composée de 1480 acides-aminés et forme un canal au travers de la membrane apicale des cellules épithéliales. CFTR appartient à la famille des protéines ABC (ATP Binding Casette) qui possèdent en commun 4 domaines :

- Deux domaines transmembranaires, chacun composés de 6 hélices α , servant à l'ancrage de la protéine au sein de la membrane plasmique. Ces domaines portent le nom de TMD (Trans-Membrane Domain)
- Deux domaines appelés NBD 1 et 2 (Nucleotide Binding Domain) qui fixent et hydrolysent l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate). Pour les autres protéines de la famille ABC, l'ATP apporte l'énergie nécessaire au transport des solutés contrairement à la protéine CFTR pour laquelle l'ATP sert à l'ouverture du pore pour le passage des ions au travers du canal.^{22,29,31,32}

En plus de ces 4 domaines communs aux protéines de classe ABC, on trouve un domaine cytoplasmique régulateur, appelé domaine R, contenant neuf sites de phosphorylation par les protéines kinases A (PKA).

Les domaines NBD ont une activité ATPase. Les fonctions des deux domaines sont différentes et dépendent de l'état de phosphorylation du domaine R.

Lorsque le domaine R n'est que peu phosphorylé, l'ATP se fixe sur NBD-1 et permet, lors de son l'hydrolyse, de modifier la conformation de la protéine et donc d'ouvrir le canal. Cependant, l'ouverture ne sera que très brève car l'ADP se dissociera rapidement.

En revanche, si les sérines du domaine R sont entièrement phosphorylées, alors l'ATP pourra se fixer sur NBD-2, stabilisant ainsi le canal dans la conformation ouverte, lui permettant de rester ouvert plus longtemps.^{29,31}

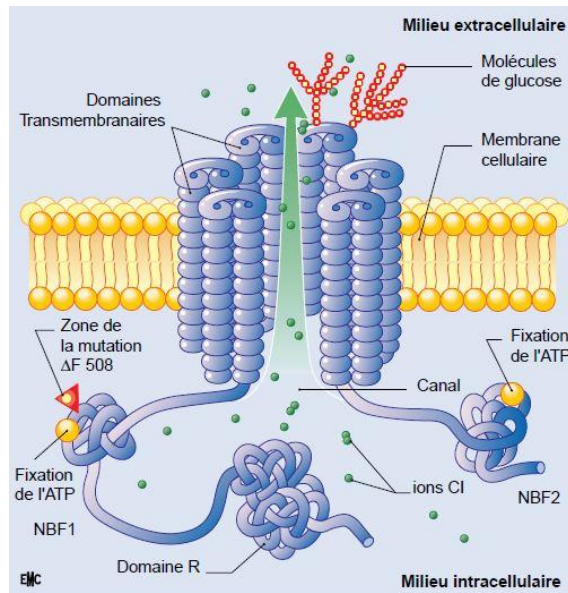


Fig. 4 : Structure du canal formé par la protéine CFTR³³

III. Rôle et fonctionnement du canal

1. Rôle principal : canal chlorure

La protéine CFTR possède plusieurs rôles mais parmi ceux-ci, un rôle domine. En effet le rôle principal du canal est la sortie d'ions chlore de la cellule, accompagnée d'une sortie d'eau. Cette sortie d'ions chlorures se fait selon un gradient électrochimique et de manière passive, car l'énergie délivrée par l'hydrolyse de l'ATP sert uniquement à l'ouverture du canal.^{29,32}

Le canal possède une sélectivité pour les anions et plus précisément pour les ions halogénures. En effet le canal laissera passer ces ions dans l'ordre d'affinité suivant $\text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{I}^- > \text{F}^-$.^{31,34,35}

Les ions chlorures excrétés dans le milieu extracellulaire par le canal CFTR entrent tout d'abord dans la cellule par le pôle basal de celle-ci. En effet, ils empruntent le transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, qui fait entrer dans la cellule un ion Na^+ et un ion K^+ en même temps que deux ions Cl^- . Les ions K^+ et Na^+ ne peuvent s'accumuler dans la cellule, ils sont donc pris en charge par d'autres transporteurs. Premièrement, il existe une Na^+/K^+ ATPase sur la face basale de la cellule qui permet de faire sortir 3 ions Na^+ contre l'entrée de 2 ions K^+ . Deuxièmement, les ions K^+ sont excrétés à la face basale par des canaux potassiques.

La sortie des ions chlorures via CFTR au pôle apical, est accompagnée de la sortie d'eau et de sodium par voie paracellulaire. L'eau ainsi excrétée sert entre autres à l'hydratation du mucus et des sécrétions.^{32,35}

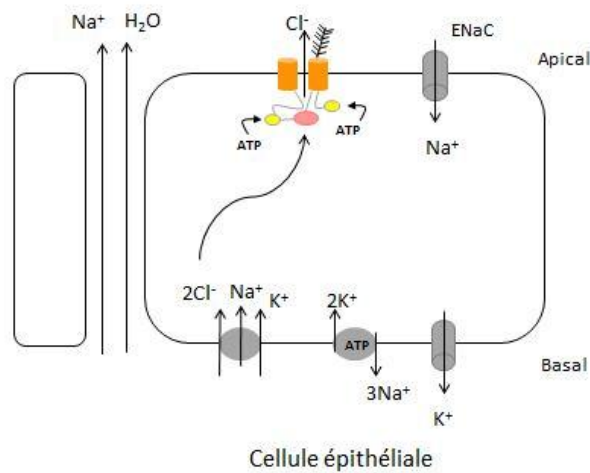


Fig. 5 : Schéma des échanges ioniques au sein de la cellule épithéliale

En cas de mucoviscidose les ions chlorures ne sont pas excrétés par CFTR, ce qui ne permet pas la sortie d'eau par la voie paracellulaire. Ainsi, le mucus présent à la surface des cellules épithéliales est moins hydraté et devient visqueux, d'où le nom de mucoviscidose.

Il existe une différence majeure en ce qui concerne les glandes sudoripares : le canal CFTR permet l'entrée des ions Cl^- dans la cellule à partir de la face apicale et non une excrétion des ions Cl^- dans la lumière des glandes sudoripares. Dans le cas d'un patient atteint de mucoviscidose on observera donc une sueur avec une concentration élevée d'ions chlorures, phénomène utilisé dans le test de la sueur.³²

2. Rôles secondaires de CFTR

A. Régulation d'autres canaux

a. Régulation du canal chlorure rectifiant sortant (ORCC)

Le canal CFTR a aussi pour fonction de réguler le fonctionnement du canal ORCC (Outwardly rectifying chloride channel). Avant l'identification du canal CFTR, on pensait que le canal chlorure rectifiant sortant était responsable du défaut d'échange ionique en cas de mauvais fonctionnement. Ce canal permet une sécrétion supplémentaire d'ions chlorures au niveau de la face apicale.

On sait maintenant que le canal CFTR joue un rôle dans la régulation du fonctionnement de celui-ci. En effet, le canal ORCC dépend de la présence du domaine NBD-1 et du domaine R de CFTR, de plus c'est un canal activé par de l'ATP extracellulaire qui serait libéré par le canal CFTR.

b. Régulation du canal sodique épithélial (ENaC)

Le canal ENaC permet l'entrée de sodium dans la cellule épithéliale au niveau de la face apicale. Ce canal est régulé par l'AMPC de façon négative. Par conséquent, en présence de CFTR, l'AMPC diminue la probabilité d'ouverture du canal ENaC. Cependant lors de mutation du type F508del, on n'observe pas ce phénomène de « down-regulation ». Cela permet ainsi une entrée de sodium dans la cellule, augmentant de fait la déshydratation du mucus.³¹⁻³³

c. Régulation du canal ROMK2

Le canal potassique ROMK2 dépend du domaine NBD-1 de la protéine CFTR pour pouvoir fonctionner correctement. Une mutation au sein de NBD-1 ou dans une partie alentour diminue l'activité de ROMK2.^{31,36}

d. Régulation des canaux chlore-calcium dépendants (CaCC)

CFTR aurait un pouvoir d'activation des CaCC par l'intermédiaire de l'ATP. Ce canal, situé sur la même face que CFTR, permet la sortie d'ions chlorures. On peut donc penser qu'en cas de mucoviscidose, CFTR n'est pas efficace pour activer CaCC et ne permet donc pas la sortie de chlore. Ainsi, cela accentue la déshydratation du mucus.^{29,31}

B. Autres rôles

a. Rôle dans l'inflammation

Des études ont montré qu'il existe des taux plus élevés de polynucléaires neutrophiles, d'élastase leucocytaire ainsi que des taux diminués de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 chez les patients atteints de mucoviscidose en dehors de toute inflammation. On suppose donc qu'il existe une relation entre les anomalies de CFTR et l'inflammation.

b. Transport de molécules autres que les ions chlorure

Le canal CFTR permet, en plus du passage d'ions chlorures du milieu intracellulaire au milieu extracellulaire, un passage des autres ions halogénures. Il est aussi admis qu'il existe un transport d'autres molécules comme l'eau, les ions bicarbonates, l'urée, mais aussi de plus grosses molécules comme le glutathion et les ions glucuronates. De plus, l'étude des résistances aux drogues anticancéreuses a montré qu'une surexpression de CFTR favorisait l'excrétion de ces molécules. On peut donc penser qu'il existe un transport de macromolécules par CFTR.²⁹

c. Régulation du pH intracellulaire

Alors qu'on pensait que CFTR jouait un rôle important dans la régulation du pH intracellulaire et au sein des organites, des études ont montré qu'il ne jouait qu'un rôle mineur.³⁷

d. Recyclage des membranes cellulaires

Le canal CFTR jouerait un rôle dans le recyclage des membranes cellulaires en diminuant l'endocytose et en favorisant l'exocytose.²⁹

Chapitre 5. Localisation de la protéine CFTR

La protéine CFTR est située à la surface de cellules de nombreux organes. En effet, on la retrouve au niveau de l'arbre respiratoire, des canaux du pancréas et de la vésicule biliaire mais aussi au niveau des cryptes intestinales, des glandes sudoripares ainsi que des tubes séminifères.²⁹

Selon les organes, le taux d'expression de la protéine sera différent, ainsi la protéine sera d'avantage exprimée au niveau digestif, à savoir le pancréas, le jéjunum et le duodénum. En revanche, de façon surprenante, au niveau de l'arbre respiratoire, elle s'exprimera à un taux plus bas et majoritairement au niveau des cellules ciliées nasales, des voies aériennes inférieures et de certains types de cellules bronchiolaires, les cellules de Clara.^{22,29}

Chapitre 6. Génétique

Depuis la découverte du gène en 1989, plus de 1600 mutations différentes ont été découvertes. (Annexe 1) Parmi ces mutations, seules 5 d'entre-elles ont une fréquence d'apparition supérieure à 1%, la plus courante étant la mutation F508del, viennent ensuite les mutations G542X, N1303K, G551D et W1282X.^{22,32,38}

I. Les classes de mutations

On peut dénombrer 6 classes de mutations au sein de l'ensemble des mutations identifiées pour le gène CFTR.³⁹

Ces classes définissent les effets de la mutation du gène sur la protéine.

On peut ainsi décrire pour chaque classe les types de mutations (faux-sens, non-sens, décalage du cadre de lecture, insertion, délétion...) et les effets directs et finaux de la mutation sur la protéine. Par expérience, on a pu établir une relation assez générale avec la gravité de la maladie. (Annexe 2)

- La classe I correspond à la synthèse d'une protéine tronquée ou d'une protéine aberrante. Ceci est causé par l'apparition d'un codon Stop, due à la mutation, à l'insertion ou à la délétion d'un nucléotide. Au sein de cette classe on peut retrouver

deux des mutations les plus fréquentes : G542X et W1282X. La protéine tronquée dont la structure est fortement altérée, sera rapidement détruite au sein de la cellule.

- La classe II est la plus fréquente car elle comprend la mutation F508del, une délétion d'une phénylalanine en position 508. Ce type de mutations induit la production d'une protéine au sein de laquelle un acide-aminé, indispensable au repliement correct de la protéine, est manquant. La mauvaise conformation de la protéine interfère avec la maturation et le ciblage vers la membrane apicale. De ces mutations, découle l'absence ou un taux réduit de protéines CFTR à la surface de la cellule. En effet, des protéines chaperonnes telles que hsp70 et la calnexine, utiles à la maturation et au trafic de CFTR au sein de la cellule, forment un complexe avec la protéine CFTR puis sont libérées au cours de la progression vers la membrane apicale. En cas de mutation de classe II, les complexes restent stables et la protéine CFTR est retenue au niveau du réticulum endoplasmique, empêchant ainsi la maturation et le ciblage vers la membrane.
- La classe III, quant à elle, inclut les mutations affectant les sites de régulation du canal chlore. Des mutations de type faux-sens modifient un acide-aminé dans la protéine, soit au niveau des domaines NBF1 et NBF2 - les sites de fixation de l'ATP - soit au niveau du domaine R - un domaine de régulation par phosphorylation. Lorsque ces mutations apparaissent, la fixation de l'ATP ne permet plus le changement de conformation de la protéine et donc l'ouverture du canal chlore.
- La classe IV regroupe les mutations de type faux sens ayant un impact au niveau de la région transmembranaire. La mutation donne donc une protéine dont certains acides-aminés des régions TM1 ou TM2 sont modifiés, perturbant ainsi la perméabilité du canal et donc le flux d'ions à travers celui-ci. Ce sont généralement des formes moins sévères de mucoviscidose.
- La classe V correspond aux mutations généralement dues à un défaut d'épissage de l'ARNm, le rendant plus instable. La synthèse de CFTR à partir de l'ARNm est donc diminuée. Contrairement aux classes de mutations vues précédemment, la protéine est fonctionnelle mais présente, à la surface de la cellule, un taux plus faible que la normale, d'où des formes de mucoviscidose généralement moins sévères.^{22,29,32,38,39}
- La classe VI rassemble les mutations altérant la stabilité de la protéine CFTR au niveau de la membrane apicale. Il s'agit, par exemple, des mutations Q1412A, 4326delTC ou 4279insA, qui créent des protéines tronquées au niveau C-terminal.^{38,39}

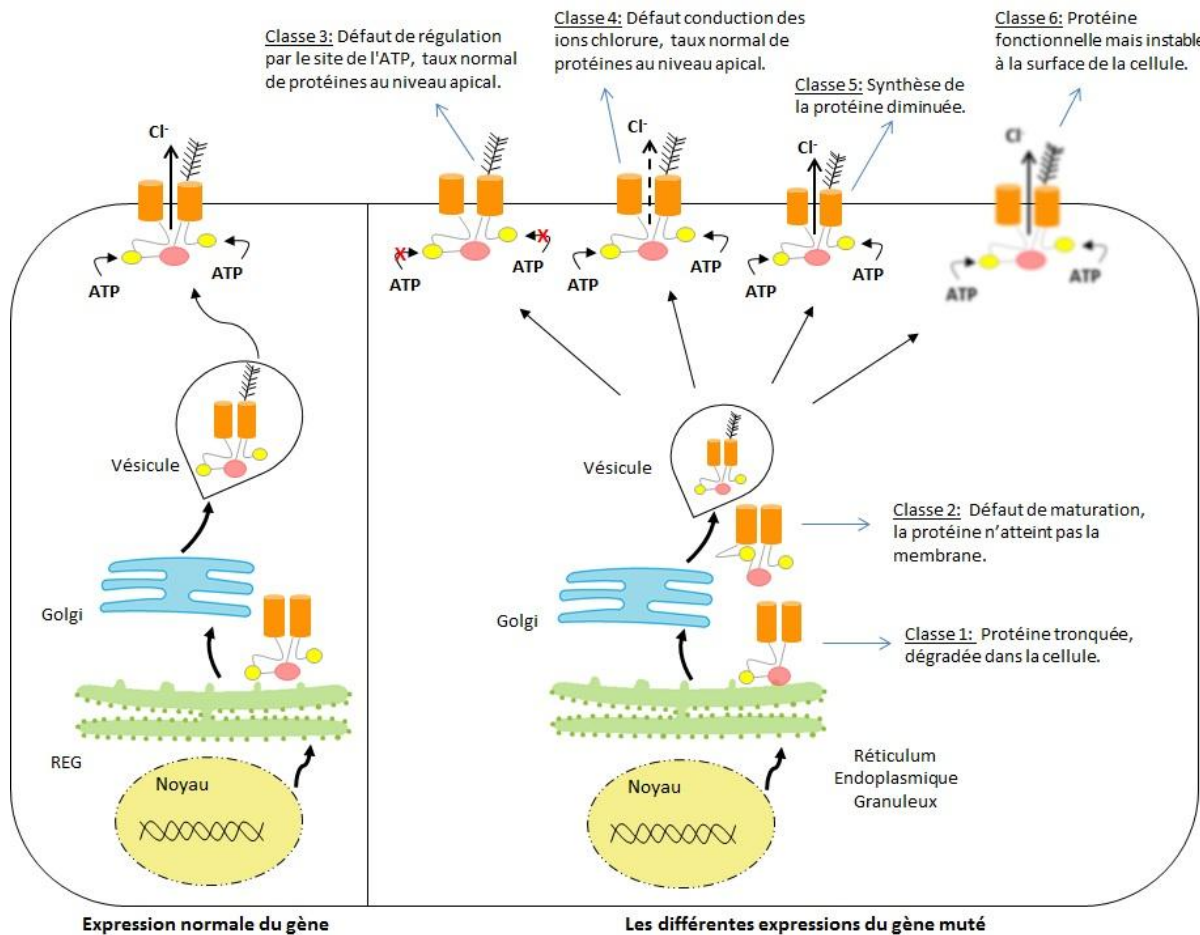


Fig. 6 : Schéma représentant les différentes classes de mutations du gène CFTR²⁹

II. Les différents génotypes

La gravité de la maladie peut donc en partie s'expliquer par le type de mutation et l'effet de celle-ci sur la protéine. Cependant il existe d'autres facteurs influençant le phénotype comme le fait de posséder deux allèles identiques ou des allèles différents.

On dira qu'un patient est homozygote s'il possède la même mutation sur les deux chromosomes (soit F508del/F508del, soit une autre mutation), cela représente environ 50% des patients, le second cas étant beaucoup plus rare que le premier.

S'il possède deux mutations différentes sur les deux chromosomes il sera dit « hétérozygote composite ou double hétérozygote ». Il pourra être hétérozygote composite F508del, c'est le cas de 40% des patients, dans ce cas il possède une mutation F508del et une autre mutation, ou hétérozygote composite pour d'autres mutations, ce qui représente 10% des patients.²⁹

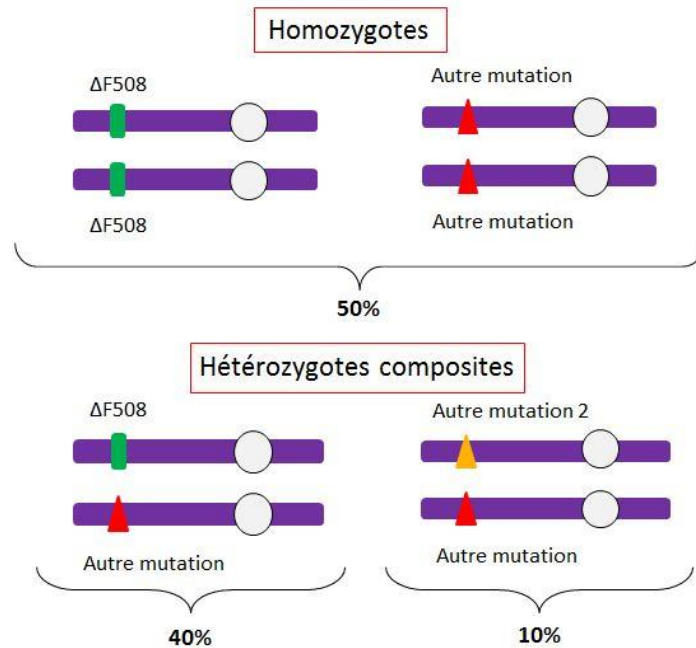


Fig. 7 : Les génotypes possibles du gène CFTR

L'explication de la variabilité des signes cliniques est encore compliquée par l'association chez certains patients de mutations supplémentaires au sein du gène CFTR. Ces associations de gènes peuvent aussi bien aggraver qu'améliorer la symptomatologie.

On peut ainsi citer l'exemple de la séquence polymorphique située dans l'intron 8, constituée d'un enchaînement de thymidines (PolyT). Cette séquence est capitale pour le processus d'épissage de l'exon 9, correspondant à une partie de NBF1 une fois l'ARNm traduit en protéine. Selon les cas on compte cinq, sept ou neuf thymidines. Dans le cas de la séquence comportant cinq thymidines, c'est-à-dire le variant 5T (IVS8-5T), l'épissage est altéré et la quantité de protéine produite à partir de ce gène est diminuée.²²

De même la mutation R553Q qui remplace un résidu glutamine en position 553, permet un meilleur repli de la protéine et donc à une protéine plus fonctionnelle d'où des signes cliniques moins sévères en cas d'association à la mutation F508del.³⁸

III. Gènes modificateurs

La grande variété de mutations et les variants au sein du gène CFTR ne permettent pas à eux seuls d'expliquer la grande hétérogénéité de formes cliniques dans la mucoviscidose. On pourrait donc penser à l'intervention de facteurs environnementaux, mais ceux-ci sont aussi insuffisants pour justifier cette variabilité phénotypique.

Des recherches ont donc été menées pour mettre en évidence l'intervention de gènes modificateurs en dehors du locus du gène CFTR. En effet, il a été démontré sur un modèle murin de mucoviscidose qu'un gène situé sur le chromosome 7 de la souris, correspondant

au chromosome 19 chez l'humain, était impliqué dans la sévérité digestive de la mucoviscidose. Plus tard, d'autres régions candidates ont été identifiées comme étant associées au degré d'atteinte respiratoire.

1. Gènes liés à la défense antimicrobienne

Des études sur le gène MBL (Mannose Binding Lectin) ont permis de mettre en évidence trois variations de la séquence du gène MBL2. La variation MBL2-0 retrouvée chez certains patients atteints de mucoviscidose est associée à un taux effondré de MBL. Chez ces patients on note une fonction respiratoire altérée et une fréquence augmentée de cirrhoses.

Le monoxyde d'azote est reconnu comme ayant des propriétés antimicrobiennes, ainsi sa production par l'organisme participe à la défense contre les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. La production de monoxyde d'azote (NO) est liée à des enzymes NO-synthases (NOS), présentes dans les voies respiratoires. Les gènes des isoformes de l'enzyme NOS1 et NOS3 peuvent subir des mutations qui seront alors associées à une diminution du NO exhalé et à une augmentation de la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Gènes liés à la réponse immuno-inflammatoire

La réponse immuno-inflammatoire étant en partie médiée par des cytokines, les gènes codant pour celles-ci font partie des gènes modificateurs candidats dans la mucoviscidose. On notera parmi ces gènes, ceux codant pour le TNF- α , le TGF- β , l'IL-10 et l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

Pour ce qui est du TNF- α , des études ont montré la présence de deux allèles différents ayant un impact sur la sévérité de l'atteinte respiratoire.

Pour le TGF- β , les porteurs de la mutation siégeant au niveau du codon 10 sont considérés comme « forts producteurs » et ont une dégradation plus rapide de leur fonction respiratoire.

Une mutation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) augmente le taux de celle-ci. Des études ont démontré qu'une augmentation de l'ACE peut être associée à une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire.

Certaines mutations du gène codant pour l'IL-10 semblent augmenter le risque de colonisation par *Aspergillus fumigatus* associée à des taux d'IL-10 sériques augmentés.

Enfin, les gènes codant pour le système HLA ont été étudiés au vu de la fréquence élevée de phénomènes allergiques chez les personnes atteintes de mucoviscidose. De ces études sont ressortis deux mutations du gène HLA, la présence de l'une (HLA DR4) ou l'absence de l'autre (HLA DR7) pourrait conférer une meilleure défense contre *Pseudomonas aeruginosa*.

3. Gènes liés au système élastase-antiélastase

Une enzyme impliquée dans l'inhibition des effets délétères de l'élastase des neutrophiles ainsi que dans l'élimination de germes tels que *Pseudomonas aeruginosa*, l' α -1-antitrypsine, a été étudiée chez des patients atteints de mucoviscidose. Ces études ont montré des taux élevés d'élastase chez certains de ces patients. Il a été mis en évidence une acquisition plus précoce de *Pseudomonas aeruginosa* mais, contre toute attente aucune association entre mutation du gène et sévérité de l'atteinte pulmonaire n'a été démontrée.

4. Gènes liés au système oxydant-antioxydant

La glutathion-S-transférase (GST) est une enzyme participant à la détoxification, impliquant le glutathion sous forme réduite (GSH). La protéine CFTR jouerait un rôle dans le transport du GSH. L'étude du polymorphisme du gène de GST a montré des différences d'atteintes hépatobiliaires ainsi que des tableaux cliniques plus sévères avec certains variants du gène.

En conclusion, les gènes modificateurs restent encore à l'étude, mais la connaissance de ces gènes permettrait une meilleure prise en charge des patients aussi bien au niveau curatif que préventif. En effet, deux patients présentant des gènes modificateurs, l'un ayant un impact sur l'atteinte digestive et l'autre sur l'atteinte respiratoire, ne seront probablement pas pris en charge de la même façon.⁴⁰

IV. Transmission de la maladie

La transmission de la maladie se fait de façon autosomique récessive. Cela signifie donc que seuls les patients portant une copie du gène muté sur chaque chromosome seront atteints. Ainsi les mutations proviennent du père et de la mère. Pour que l'enfant soit atteint de mucoviscidose, lors de la fécondation, le père et la mère doivent chacun transmettre un chromosome portant une mutation.

Dans le cas où un des deux parents ne possède pas de mutation, il n'y a donc pas de risque d'avoir un enfant atteint. Par contre, dans le cas de parents hétérozygotes, le risque d'avoir un enfant atteint est de 25% et il sera de 50% dans le cas où l'un des parents est hétérozygote et l'autre homozygote (ou hétérozygote composite).

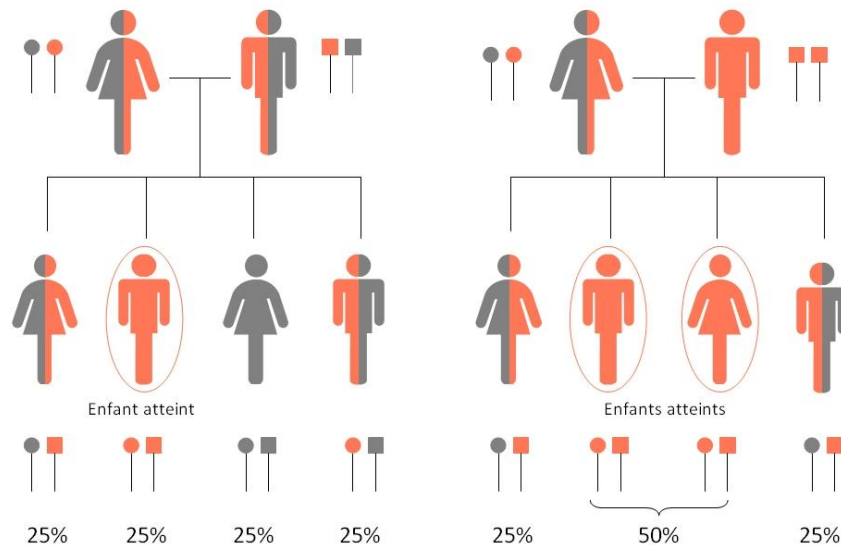


Fig. 8 : A gauche : les deux parents sont hétérozygotes,
A droite : l'un des parents est homozygote, l'autre est hétérozygote

Chapitre 7. Diagnostic

I. Conseil génétique

Le conseil génétique concernera principalement les parents dits « à risque ». On appelle couple à risque les couples :

- ayant déjà eu un enfant atteint de mucoviscidose,
- dont l'un des parents est atteint
- dont l'un des parents est hétérozygote
- dont l'un des parents a des apparentés proches avec un enfant atteint.

Ainsi on évalue le risque qu'ont les parents d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose, ce qui leur permet de préparer au mieux la grossesse.^{22,29}

Pour cela nous pouvons prendre l'exemple d'un couple pour lequel on sait qu'un parent est porteur sain, donc hétérozygote, tandis qu'on ne connaît pas le statut génétique de l'autre parent, mis à part qu'il n'est pas homozygote muté.

A priori, on estime le risque qu'a le couple d'avoir un enfant atteint de la manière suivante :

Risque du parent 1 x risque du parent 2 x $\frac{1}{4}$ = risque du couple d'avoir un enfant atteint

- Le parent 1 est hétérozygote, il a un risque de 1

- Le parent 2 a un risque de $1/30$ *a priori* d'être porteur d'une mutation ($1/30$ étant la fréquence de sujets porteurs hétérozygotes en France) ⁴¹
- On multiplie ensuite par $1/4$ car c'est le risque qu'à un couple de parents hétérozygotes d'avoir un enfant atteint.

Le couple a donc un risque *a priori* de $[1 \times 1/30 \times 1/4] = 1/120$ d'avoir un enfant malade.

Cependant on peut préciser ce risque en effectuant des analyses génétiques chez le parent 2, pour cela on balaye les mutations les plus fréquentes, réduisant ainsi le risque à $1/600$ que le parent soit porteur d'une mutation non détectée. Dans ce cas, le risque ne s'élève plus qu'à $[1 \times 1/600 \times 1/4] = 1/2400$.

De même on peut prendre l'exemple d'un couple dont l'un des parents est homozygote et l'autre a un statut génétique encore indéterminé :

- Le parent 1 est homozygote, le risque est de 1
- Le parent 2 a ici aussi un risque *a priori* de $1/30$
- On multiplie ces deux risques par $1/2$ étant donné que la probabilité d'avoir un enfant malade lorsqu'un des deux parents est homozygote est de 50%

Dans ce cas, le risque *a priori* est donc de $[1 \times 1/30 \times 1/2] = 1/60$, il sera diminué à $1/1200$ par l'étude des gènes du conjoint. ^{42,43}

Cette étape qu'est le conseil génétique permet aux parents de préparer la grossesse tout en connaissant les risques d'avoir un enfant malade.

Lorsque les deux parents sont porteurs d'au moins une copie du gène muté, c'est-à-dire que le risque est supérieur ou égal à $1/4$, on proposera au couple un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. ²²

II. Diagnostic préimplantatoire

Ce diagnostic met en jeu les techniques de procréation médicalement assistée, à savoir la fécondation in-vitro (ou FIV) et plus précisément la technique d'ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection). Dans le cadre de ce diagnostic, les embryons sont analysés et seuls ceux ne portant pas de mutations seront transférés pour la FIV. ⁴³

III. Diagnostic prénatal

Il s'effectue entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine d'aménorrhée, par prélèvement de villosités choriales aussi appelé biopsie de trophoblaste, ou à partir de la 16^{ème} semaine d'aménorrhée par amniocentèse.

Le trophoblaste, ou villosités chorales, correspond à du tissu fœtal, ce qui permet donc de rechercher les mutations de la mucoviscidose (ou d'autres maladies génétiques) sur l'ADN du fœtus.

Pour ce qui est de l'amniocentèse, il s'agit de rechercher les mutations dans les cellules fœtales retrouvées dans le liquide amniotique. Elle peut être utilisée dans les cas où l'analyse génétique est impossible. Dans ce cas on dose les isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique. Si le taux est normal, alors on peut écarter la mucoviscidose, au contraire, si le taux est effondré, on peut alors suspecter une mucoviscidose.^{44,45}

Ces deux méthodes ont cependant pour principal risque la fausse couche. Depuis 2010 une technique non invasive de diagnostic prénatal est en développement. Il s'agit d'un prélèvement de sang maternel, dans lequel on peut retrouver des cellules fœtales, sur lesquelles on recherchera des mutations. Cette technique nécessite encore des recherches et autorisations pour être utilisable en diagnostic de routine.⁴⁴

Lors des échographies de contrôle, il arrive parfois qu'on observe une masse abdominale hyperéchogène chez le fœtus, pouvant correspondre à une obstruction digestive, l'iléus méconial. Il est alors possible d'effectuer les tests mentionnés ci-dessus pour établir un diagnostic anténatal et permettre si nécessaire un avortement.^{22,42}

IV. Diagnostic néonatal

Comme dit précédemment, depuis 2002 le dépistage de la mucoviscidose en France, est systématique à la naissance, au même titre que la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie, la phénylcétonurie.

1. Dosage des trypsines immuno-réactives

Ce test est effectué au 3^{ème} jour de vie, par recueil de sang du nourrisson au niveau du talon, sur un papier buvard spécial. Dans le cas de la mucoviscidose on dosera les trypsines immuno-réactives (TIR)⁴⁶, une enzyme sécrétée par le pancréas, que l'on retrouvera dans le sang.⁴⁷ En cas de tryptinémie > 55µg/L on effectue un deuxième test, qu'on appelle le « retest » sur le même prélèvement.⁴⁸ Ce test permet le dépistage de nombreux cas de mucoviscidose, cependant, le manque de spécificité de celui-ci contraint au couplage à des méthodes de biologie moléculaire. En effet, en plus de ce test en doublet, on effectuera une étude des 30 mutations les plus fréquentes sur le génome de l'enfant.

Trois cas peuvent alors se produire : aucune mutation n'est détectée, 1 ou 2 mutations sont révélées.

Dans le cas où 2 mutations sont détectées, on pose alors directement le diagnostic de mucoviscidose et un test de la sueur peut-être réalisé.

Si une seule mutation est découverte, on effectue alors le test de la sueur.

Si aucune mutation n'est détectée, deux possibilités se présentent :

- Si le dosage des TIR à J3 est inférieur à 100µg, alors on écarte le diagnostic de mucoviscidose ;
- Si le dosage des TIR à J3 est supérieur à 100µg, alors on dose de nouveau les TIR à J21. Si on trouve une valeur inférieure à 40µg on peut éliminer le diagnostic de mucoviscidose. En revanche si les TIR sont supérieures à 40µg alors on procède au test de la sueur.^{29,49,50}

2. Le test de la sueur

D'abord mis en œuvre par Shwachman avec des moyens sommaires, par stimulation thermique, il est maintenant devenu un test incontournable dans le dépistage de la mucoviscidose. Depuis plusieurs années, ce test est effectué par la technique d'iontophorèse à la pilocarpine instaurée par Gibson et Cooke. Cela consiste à faire pénétrer la pilocarpine, une molécule d'action cholinergique, dans la peau jusqu'aux glandes sudoripares, grâce à un courant de faible intensité. Les zones les plus propices pour effectuer ce test sont la face intérieure de la cuisse ou du bras ou encore le mollet. On conseillera aux parents ou aux patients concernés, de ne pas appliquer de crème hydratante ou de lotion sur la peau, pour ne pas fausser le test. Il faudra aussi que le test soit fait sur une peau non lésée, préalablement nettoyée à l'eau désionisée et séchée avec des compresses ne contenant pas de chlorures.

La sueur est ensuite récupérée par différentes méthodes. Soit par un papier filtre type Whatman, soit par une cupule (Exupatch®) ou enfin, et il s'agit de la technique désormais la plus utilisée, par un microcapillaire. Dans cette dernière méthode, la sueur récoltée dans le microcapillaire sera ensuite transvasée dans une cupule.^{51,52}

Ce test sera effectué chez les enfants pesant au moins 3.5kg et après 15 jours de vie pour assurer une bonne réussite du test.

Le dosage des ions chlorure dans la sueur permettront de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de mucoviscidose envisagé avec le dosage des TIR. Les valeurs normales sont les valeurs en dessous de 30 mmol/L ou 30 mEq/L, les valeurs pathologiques sont situées au-dessus de 60 mEq/L. Entre 30 mEq/L et 60 mEq/L il sera conseillé de pratiquer d'autres tests, à savoir la recherche de mutations rares, le test de la fonction pancréatique ainsi qu'un second test de la sueur entre 2 et 6 mois puis tous les 6 à 12 mois.^{22,29,33,50} (Annexe 3)

Un consentement sera demandé aux parents en vue d'une recherche génétique des mutations. Ce consentement sera systématiquement demandé pour tous les enfants et non pas uniquement pour ceux nécessitant une recherche génétique.

Il sera conseillé d'aborder les parents seulement lorsque le diagnostic de mucoviscidose sera fortement présumé. En effet, on estime que parmi les enfants ayant des TIR élevées, seuls 5% sont réellement atteints de mucoviscidose.⁴⁹

3. Différence de potentiel transépithéliale nasale

Dans les cas où le diagnostic n'est pas franc, un autre test peut être effectué dans des centres spécialisés. Il s'agit de la mesure de la différence de potentiel transépithéliale nasale. Il ne s'agit, en effet, pas du test de référence dans le dépistage de la mucoviscidose, mais d'une aide fiable pour le diagnostic.

Ce test est basé sur l'anomalie d'échanges ioniques. En effet, au niveau de l'épithélium respiratoire, le transport d'ions crée une différence de potentiel qui pourra être mesurée. En cas de mutation de CFTR, la valeur de celle-ci sera anormale par rapport à un sujet sain, même dans les formes mineures.

La mesure se fera par le biais de deux électrodes, l'une placée au niveau de l'épiderme, après une légère abrasion de celui-ci, l'autre au niveau des cellules épithéliales nasales.^{29,53}

V. Diagnostic hors du contexte néonatal

Certaines personnes, dont la symptomatologie n'est pas franche et n'ayant pas bénéficié du dépistage systématique, souvent sujettes à des problèmes respiratoires récurrents, ne sont diagnostiquées que tardivement. Le diagnostic sera donc basé essentiellement sur le test de la sueur et la détection de mutations chez le patient.

Il arrive parfois que, parmi celles-ci, le diagnostic se fasse bien au-delà de l'adolescence. Ces personnes seront bien souvent adressées, par leur médecin généraliste, au spécialiste qui fera réaliser les tests appropriés.

Les éléments qui amèneront le médecin traitant à envoyer le patient chez le spécialiste seront par exemple l'aggravation de l'état respiratoire, nutritionnel ou digestif, la recrudescence des épisodes infectieux, ou même parfois la consultation avec le médecin remplaçant qui voit le patient sous un autre angle.

VI. L'annonce du diagnostic

1. Aux parents d'enfants atteints

Il sera important de ne pas faire l'annonce d'un diagnostic positif avec pour seul résultat, le dosage des TIR. Le consentement génétique étant demandé pour tous les enfants, l'analyse des mutations pourra donc se faire pour confirmer la nécessité de tests supplémentaires. Il est fréquent de ne prendre contact avec les parents qu'en cas de découverte d'une des cinq maladies dépistées à la naissance. Il sera donc convenu avec ceux-ci, qu'en l'absence de contact après le prélèvement, aucune anomalie n'est à signaler. Cependant, le délai nécessaire pour réaliser ces tests est parfois considéré comme élevé par les parents et à ce titre anxiogène et source d'interrogations pour ceux-ci.

La convocation de l'enfant et des parents pour un examen se fera généralement par la personne qui recevra les parents pour annoncer le diagnostic au sein du CRCM (centre de ressource et de compétences de la mucoviscidose). Il s'agira le plus souvent du médecin référent, qui pourra ensuite suivre l'enfant. L'objectif lors de l'appel pour convoquer les parents sera de faire comprendre aux parents l'importance du test sans pour autant mentionner le diagnostic possible de mucoviscidose pour générer le moins d'anxiété possible. Cependant, il sera très difficile pour le médecin de ne pas en faire mention face aux questions fréquentes des parents.

En cas de détection de mutations ou de test de la sueur positif, il faut alors procéder à l'annonce du diagnostic. Il sera préférable de faire cette annonce avec un minimum de participants, à savoir l'enfant, les parents, le médecin référent et l'infirmière coordinatrice ou la psychologue. En effet, cela permettra de conserver une certaine intimité pour les parents et ainsi faciliter le dialogue et l'expression des sentiments et préoccupations.

Il sera conseillé d'utiliser un vocabulaire précis mais non trop médical pour ne pas effrayer les parents, de n'aborder que l'essentiel lors de ce premier rendez-vous : la définition de la maladie en elle-même, sa transmission, le suivi, la prise en charge, la qualité de vie. A la demande des parents, d'autres sujets pourront être abordés, ou reportés à un rendez-vous ultérieur.^{54,55}

2. A un adulte lui-même atteint

Ces patients sont généralement adressés par leur médecin généraliste chez le spécialiste et savent bien souvent pour quelles raisons les tests sont effectués. Après réception des résultats du test de la sueur et de la recherche de mutations, une prise de rendez-vous avec le patient est nécessaire. Ici aussi il sera utile de faire comprendre l'importance d'assister à ce rendez-vous tout en évitant de mentionner la maladie.

En effet ne pas mettre un nom sur la maladie lors du contact téléphonique aura deux objectifs :

- éviter d'alarmer le patient avant le rendez-vous
- éviter que le patient s'informe par lui-même, de façon erronée ou inadaptée.

L'annonce se fera de la même façon, à savoir avec un minimum de participants, en abordant les thèmes suivants : l'explication de la maladie et de la variabilité de l'expression clinique, le suivi et la prise en charge.

Il est à noter que certains de ces patients peuvent être parents, de ce fait il convient d'envisager la question de la transmission génétique de la maladie aux enfants. On pourra rappeler aux parents d'enfants nés après 2002 que le dépistage systématique permet de détecter les cas de mucoviscidose. Pour les parents dont le ou les enfants sont nés avant 2002, des tests pourront être réalisés. Un conseil génétique pourra aussi être proposé au couple s'ils projettent d'avoir un enfant.

Dans les deux cas, le diagnostic chez l'enfant ou chez l'adulte, une consultation avec un psychologue peut être proposée pour une meilleure acceptation de l'annonce de la maladie.⁵⁴⁻⁵⁶

Chapitre 8. La physiopathologie

Le canal CFTR étant ubiquitaire, on peut donc facilement imaginer que de nombreux organes seront touchés. Cependant, la variabilité d'expression du canal au sein des différents organes ainsi que la diversité des mutations, donneront des signes cliniques hétérogènes. Malgré cela, on pourra noter une prédominance des signes digestifs et respiratoires et d'autres atteintes moins connues du grand public comme celle du foie et des canaux déférents.^{33,57,58}

La majorité des symptômes sera due principalement à l'épaississement du mucus par déshydratation des sécrétions. Cet épaississement du mucus sera bien souvent à l'origine d'une obstruction de canaux dans les différents organes.

I. Atteintes respiratoires

1. Atteinte pulmonaire

L'atteinte respiratoire est l'une des plus fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose mais elle est en grande partie responsable de la mortalité dans la mucoviscidose. Cela dit, elle est parfois quasiment absente chez certains patients, qui ne sont généralement diagnostiqués que tardivement.⁵⁹

Il convient, pour mieux comprendre la physiopathologie respiratoire, d'en aborder la physiologie.

A. Physiologie respiratoire

a. Fonctions des poumons

Les poumons ont pour principale fonction les échanges gazeux. Ceux-ci se feront au niveau des alvéoles pulmonaires -dernières divisions de l'arbre respiratoire.

Le sang arrive au niveau des poumons par l'artère pulmonaire et repart par les veines pulmonaires. Les hématies se chargent en oxygène au niveau des poumons pour le transporter jusqu'aux autres organes afin de leur apporter l'oxygène nécessaire à leur fonctionnement. Ces mêmes organes produisent des déchets dont le dioxyde de carbone par leur métabolisme. Celui-ci sera principalement transporté dans le sang sous forme de bicarbonate (HCO_3^-). Les ions bicarbonates seront retransformés en dioxyde de carbone pour être rejetés dans les alvéoles pulmonaires et expirés.⁶⁰

b. Histologie des voies respiratoires et clairance mucociliaire

Des fosses nasales jusqu'aux bronchioles, les voies respiratoires sont tapissées d'un épithélium composé de cellules ciliées, de glandes à mucus, recouvert de cils et de mucus.^{60,61} Le mucus aura pour fonction de piéger toutes les particules inhalées comme les poussières, les allergènes, les micro-organismes.

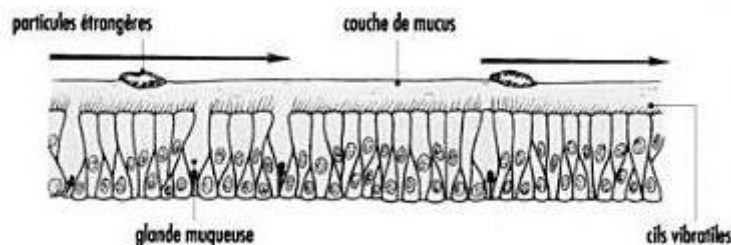


Fig. 9 : Schéma de l'épithélium bronchique⁶⁰

Ce mucus remontera le long de l'arbre respiratoire grâce au mouvement des cils, ce que l'on appelle la clairance mucociliaire. Les cils vont battre de manière synchrone, ce qui permettra la progression du mucus jusqu'au pharynx où il pourra soit être expectoré soit dégluti.

L'arbre respiratoire étant la plus grande surface de l'organisme exposée au milieu extérieur, le mucus ainsi que l'épithélium constituent l'une des défenses de l'organisme face aux pathogènes extérieurs.

Le mucus produit est composé de deux phases : la phase gel et la phase sol. La phase sol correspond à la phase liquidienne, en contact avec les cils vibratiles. La phase gel, quant à elle, est composée principalement d'eau, de glycoprotéines appelées mucines, de peptides antibactériens et de lipides.

La phase sol s'étale tout au long de l'arbre respiratoire sur une épaisseur correspondant à la hauteur des cils. Ainsi les cils peuvent battre dans un milieu fluide, ce qui entraîne le déplacement de la phase gel, qui elle est plus visqueuse.^{57,58,60}

B. Physiopathologie

a. Mécanismes

En raison des modifications du canal CFTR chez les patients atteints de mucoviscidose, la sortie d'ions chlorures est impossible ou diminuée à la surface des cellules épithéliales. De ce fait, le passage de l'eau dans le milieu extracellulaire par voie para-cellulaire n'est pas permis, causant ainsi une déshydratation de la phase sol du mucus. Par conséquent, celle-ci devient épaisse et visqueuse ce qui diminue voire empêche la mobilité des cils en son sein. Cette hyperviscosité va donc induire la stagnation du mucus dans les voies respiratoires, favorisant ainsi la colonisation par des bactéries et champignons. Des études tendent à montrer que les concentrations en chlore et sodium dans le mucus chez les patients atteints de mucoviscidose, sont telles que l'activité des peptides antimicrobiens du mucus, les défensines, est fortement diminuée.⁶² De plus, les infections et l'inflammation bronchique vont induire un recrutement de polynucléaires neutrophiles dont la lyse va augmenter la viscosité du mucus.

b. Signes cliniques

Les effets de l'épaississement du mucus peuvent se manifester dès la première année de vie chez le nourrisson, par des épisodes de toux sèche ou, plus souvent, par une toux productive. Il s'agit bien sûr de signes non spécifiques, mais devenant des signes d'appels de mucoviscidose dès lors qu'ils deviennent récurrents. En effet, on observera ces épisodes de toux chez environ 75% des nourrissons atteints de mucoviscidose. Ceux-ci seront plus sujets aux bronchites et bronchiolites que les enfants sains, même si, sur le plan clinique elles restent similaires. D'autres signes pourront être rencontrés pendant les premières années de vie, comme une respiration sifflante ou une hyper-réactivité bronchique.

L'atteinte pulmonaire évoluera généralement en poussées tout au long de la vie du patient, avec plus ou moins de complications.

Chez l'adulte, les épisodes de toux seront aussi présents, parfois sous forme de quintes et bien souvent récurrents. On pourra observer en plus de cela un encombrement avec parfois des expectorations mucopurulentes. Cela constituera l'une des raisons pour lesquelles la kinésithérapie respiratoire sera souvent prescrite dans le but d'évacuer le mucus stagnant au niveau bronchique.

Il n'est pas rare d'observer une colonisation bactérienne des voies respiratoires induisant une inflammation de celles-ci. Cela cause progressivement la destruction tissulaire et l'épaississement du mucus, entre autres, par recrutement de polynucléaires et hyperplasie des cellules glandulaires. L'épaississement du mucus diminuera la clairance mucociliaire, d'où une colonisation récurrente par les microorganismes, engendrant ainsi un cercle vicieux.^{63,64}

L'inflammation chronique des voies respiratoires va modifier profondément les structures fibro-élastiques bronchiques, entraînant des bronchectasies, qui correspondent à une augmentation permanente du calibre bronchique. Celles-ci se traduisent cliniquement par une dyspnée d'intensité variable, accompagnée d'une bronchorrhée et parfois même d'hémoptysies. On peut aussi observer un hippocratisme digital très caractéristique des dilatations des bronches, se définissant par des ongles en « verre de montre » ainsi que des doigts dit en « baguette de tambour ». ^{29,33,65}

D'autres signes cliniques pourront être observés sur le plan respiratoire comme une distension thoracique, identifiable par un thorax en tonneau et par imagerie par une augmentation du volume pulmonaire avec aplatissement des coupes diaphragmatiques. De plus, on pourra noter chez certains patients des douleurs thoraciques.

C. Complications

a. Les infections bronchiques

L'encombrement favorisera les infections bactériennes et fongiques, ainsi on observera une flore microbienne spécifique de la mucoviscidose.

Un examen capital dans la mucoviscidose est l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC). Celui-ci se fait par culture des bactéries retrouvées dans les crachats, sur milieux spécifiques. L'analyse des ECBC, permettra de mettre en évidence différentes bactéries, telles que :

- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia cepacia*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

On pourra aussi retrouver des mycobactéries atypiques après culture des crachats, qui correspondent aux bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) pouvant être observés par examen direct des crachats. Les mycobactéries les plus fréquemment retrouvées dans les ECBC de patients atteints de mucoviscidose sont les suivantes :

- *Mycobacterium abscessus*
- *Mycobacterium avium*

La colonisation par ces bactéries n'est pas systématique, mais demeure très fréquente. L'une des difficultés de cette maladie est de prévenir la colonisation, surtout lors d'épisodes infectieux viraux durant l'enfance, comme les bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS). La colonisation est bien souvent progressive et marque parfois un tournant dans la

maladie. La maladie évolue chez certains patients par poussées de surinfections bronchiques conduisant à une aggravation de l'état respiratoire et donc de la maladie.

Les germes retrouvés dans les sécrétions du patient, responsables d'infections bronchiques sont variables en fonction de l'âge.

- Jusqu'à l'âge de 5 ans, on retrouve principalement *Haemophilus influenzae* et des souches de *Staphylococcus aureus* généralement sensibles à la méticilline. Les effets néfastes de ces infections à cet âge seront principalement dus à une colonisation par *Staphylococcus aureus*
- De 5 à 10 ans on retrouve toujours *Staphylococcus aureus* et de façon croissante *Pseudomonas aeruginosa*. Ce germe est facilement retrouvé dans l'environnement, on dit qu'il est ubiquitaire. Cependant, les réservoirs de *Pseudomonas aeruginosa* sont très bien connus : les milieux humides.
- Lors de l'adolescence, les infections sont principalement dues à *Pseudomonas aeruginosa*, des souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline mais aussi des souches résistantes à la méticilline (SARM). Le nombre d'infections par *Burkholderia cepacia* croit lors de cette période, mais reste cependant faible. Cette dernière peut être retrouvée dans les établissements de soins étant donné sa forte résistance à de nombreux antibiotiques ainsi qu'à certains antiseptiques (ammoniums quaternaires, chlorhexidine, povidone iodée...)
- *Pseudomonas aeruginosa* atteint sa fréquence la plus élevée dans les environs de 30 ans.^{25,24}

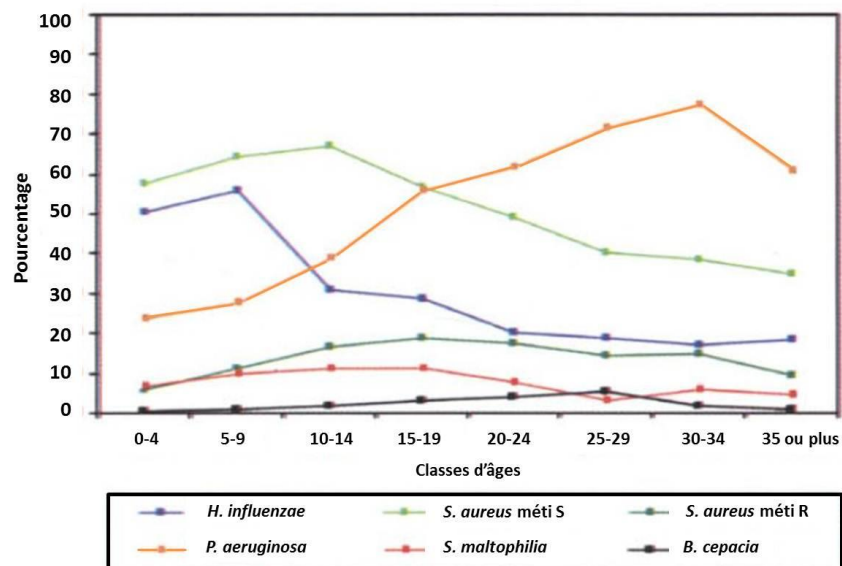


Fig. 10 : Répartition des bactéries selon l'âge²³

L'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa* appelé aussi bacille pyocyanique, marque généralement un tournant péjoratif dans la maladie. Le consensus de 2002 de la société française de pneumologie et de l'ANAES, concernant la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose, a permis de redéfinir l'histoire naturelle de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les différentes phases de l'infection sont les suivantes :

- La primocolonisation est définie par la présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'arbre respiratoire, mais sans signes cliniques d'infection, ni anticorps sériques spécifiques.
- La colonisation chronique correspond, quant à elle, à la présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois. Il faudra pour cela que le patient présente au moins 3 ECBC positifs avec au moins 1 mois d'intervalle. Le patient ne présentera cependant pas de signes cliniques d'infection ni d'anticorps sériques spécifiques.
- On définit l'infection broncho-pulmonaire comme une primocolonisation associée à des signes cliniques. On peut aussi diagnostiquer l'infection broncho-pulmonaire par la présence d'anticorps sur deux examens au moins, si le patient n'expectore pas ou si ses cultures ne sont pas positives. La différence avec la primocolonisation est donc la réponse de l'hôte, soit par des signes cliniques, soit par une réponse immunitaire.
- De la même façon, on dit que l'infection broncho-pulmonaire devient chronique lorsque l'on est en présence d'une colonisation chronique associée à des signes cliniques ou indirects (anticorps) d'infection.⁶⁶

Ces étapes peuvent être intéressantes pour estimer la progression de la maladie, cependant, elles ne préfigurent pas toujours de la gravité de l'atteinte respiratoire.

On surveille cependant la survenue d'exacerbations, définies par le consensus comme un épisode aigu de dégradation de l'état respiratoire sur un état stable. Malgré cette définition retenue par le jury lors du consensus de 2002, l'exacerbation n'est pas clairement définie en pratique et varie en fonction des centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM). Certains signes restent cependant plus fréquemment retenus : la diminution de la résistance à l'effort, la diminution de l'appétit, la dégradation des paramètres respiratoires comme le VEMS (volume expiratoire maximum par seconde) et la CVF (capacité vitale forcée), une augmentation de la toux, ainsi qu'une majoration des expectorations pouvant devenir purulentes.^{66,67}

Avec la chronicité des infections, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent devenir mucoïdes. Il s'agit d'une des spécificités de cette bactérie et correspond à des

souches capables de s'entourer d'une couche d'alginate, les rendant plus résistantes au système immunitaire mais aussi aux antibiotiques. Certaines recherches donnent à penser que l'osmolarité spécifique du mucus dans la mucoviscidose, activerait certains gènes impliqués dans la production de cette couche d'alginate. La découverte de souches mucoïdes dans les résultats des ECBC n'est généralement pas un point positif dans l'évolution de la maladie. Cependant, certains patients sont colonisés très tôt par des souches mucoïdes de *Pseudomonas aeruginosa* et ne présentent pas pour autant une atteinte respiratoire plus sévère. Les infections chroniques pourront être à l'origine de lésions des tissus bronchiques et pulmonaires. À terme, on assistera à une dégradation de la fonction respiratoire, que l'on pourra suivre grâce, entre autres, au VEMS (volume expiratoire maximum par seconde). Il devient donc intéressant de suivre l'évolution de la fonction respiratoire en parallèle des ECBC.

On pourra noter d'autres types de complications, plus ou moins fréquentes, telles que les pneumothorax, et l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique (hypoxie, hypercapnie...)

b. Autres complications

Avec le temps, une altération de l'état général va s'installer, se traduisant par une asthénie et parfois par une anorexie et un amaigrissement. L'évolution par poussées pourra parfois aggraver une dénutrition déjà installée, d'où un possible retard de croissance.

D. Suivi de la fonction respiratoire

La fonction respiratoire est un paramètre extrêmement suivi lors des consultations en pneumologie ou dans les centres s'occupant de patients ayant la mucoviscidose.

Il s'agit alors de mesurer avec le spiromètre, principalement le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) et la CVF (Capacité Vitale Forcée).

- Le VEMS correspond au volume d'air expiré pendant la 1^{ère} seconde lors d'une expiration forcée suite à une inspiration forcée. Elle peut refléter plusieurs problèmes : une perte d'élasticité du poumon, une atteinte des muscles respiratoires, une obstruction des voies aériennes.
- La CVF correspond au volume d'air maximal que les poumons peuvent mobiliser suite à une inspiration forcée. Elle correspond à la capacité pulmonaire totale imputée du volume résiduel (volume pulmonaire non mobilisable)

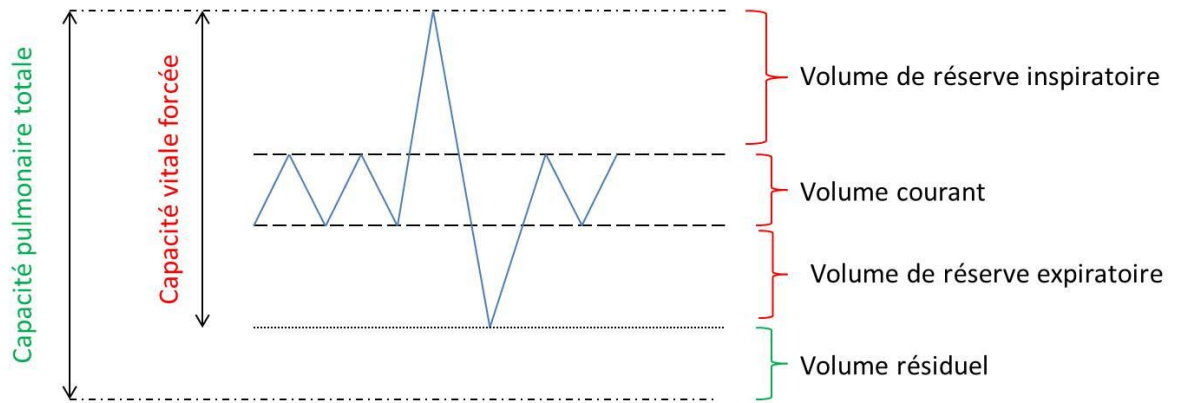


Fig. 11 : les différents volumes pulmonaires

Ces deux paramètres peuvent être visualisés sur la courbe débit-volume qui est très fréquemment réalisée en examen de routine. Les calculs sont effectués par un ordinateur permettant ainsi d'avoir des rapports VEMS patient / VEMS théorique.

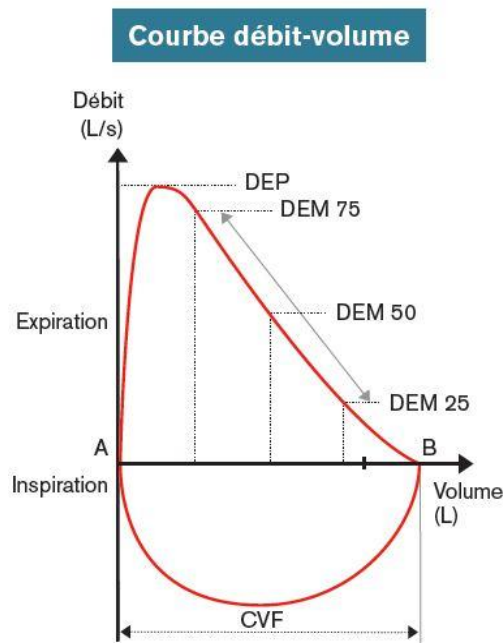


Fig. 12 : Courbe débit-volume / boucle débit-volume⁶⁷

Il est possible de suivre l'évolution de la fonction respiratoire par la gazométrie sanguine, mais celle-ci étant invasive, est beaucoup moins utilisée en routine. En faisant les « gaz du sang », on remarque que l'hypoxie apparaît au début uniquement lors des poussées, puis en dehors des poussées à l'effort, puis au repos.^{59,67,68}

Ces tests ne montrent que la fonction respiratoire, d'où l'intérêt de la réalisation de tests de marche. Le test généralement pratiqué est le shuttle test, ou marche en navette.⁶⁹ Cela

correspond à un test de marche progressif dont la vitesse augmente au fur et à mesure du test. Il s'effectue par aller-retour successifs d'une distance de 10 mètres.⁶⁹⁻⁷¹

Ainsi en fonction des âges, on préférera tel ou tel test, pour leur faisabilité et interprétabilité.

Tableau I.
Surveillance de la fonction respiratoire chez le patient atteint de mucoviscidose.

	EFR nourrisson (VEM_{0,50})	EFR préscolaire (Rint ou Raw)	Boucle débit-volume	Mesure de la CRF	Mesure de tous les volumes	SaO₂	Épreuve d'effort	Oxymétrie nocturne
ÂGE	0-2 ans	3-6 ans	6 ans et plus	À tout âge	6 ans et plus	À tout âge	6 ans et plus	À tout âge
Visite de routine		+	+			+		
Exacerbation		+	+			+		
Bilan annuel	+	+	+	+	+	+	+	+

Fig. 13 : Fréquence des examens en fonction de l'âge du patient⁶⁸

Certains tests sont à réaliser à chaque visite de routine, c'est-à-dire au moins tous les 3 mois, tandis que certains, plus contraignants sont à réaliser annuellement ou en cas d'exacerbation.

2. Atteinte ORL

Il existe chez les patients atteints de mucoviscidose une sorte de prédisposition aux infections rhino-sinusiennes chroniques.⁵⁸ Les symptômes débutent généralement entre 5 et 14 ans et la prévalence des atteintes naso-sinusiennes approche les 100% sur l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose.

On trouve en premier lieu, la sinusite, qui est une inflammation de la muqueuse des sinus, ce qui est généralement source de douleurs faciales. Une obstruction peut alors survenir et bloquer l'écoulement normal du mucus, source de surinfection. Dans la mucoviscidose, l'épaississement des sécrétions et les polyposes naso-sinusiennes favorisent la survenue d'infections au niveau des sinus, d'où une augmentation de la fréquence des sinusites.

L'autre atteinte très fréquente au niveau de la sphère ORL est la présence d'une polypose naso-sinusienne, elle touche environ un quart des patients.⁶⁵

La polypose naso-sinusienne correspond à la présence de polypes œdémateux qui se développent au niveau de la muqueuse des sinus et du nez. Elle est normalement rare chez l'enfant, et doit immédiatement faire suspecter une mucoviscidose. Il semblerait qu'elle soit due au désordre électrolytique et aux infections récurrentes dans la mucoviscidose.⁷² La polypose pourra être la cause d'une obstruction nasale et d'une perte progressive de l'odorat.

II. Atteintes digestives

L'atteinte digestive sera elle aussi liée au mauvais fonctionnement ou à l'absence du canal CFTR. Elle résulte en grande partie du dysfonctionnement pancréatique exocrine. Les signes digestifs apparaissent très tôt, en effet, ceux-ci peuvent survenir dès la naissance et parfois même durant la grossesse. Il est, par exemple, possible de constater un iléus méconial chez le fœtus atteint de mucoviscidose lors de la grossesse.⁴²

1. Intestin grêle et Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale (SOID)

Appelé chez le nouveau-né ileus méconial, il correspond à une occlusion de l'intestin du nouveau-né par le méconium resté trop compact et insuffisamment hydraté. Il survient généralement dans la région iléo-caecale et se manifeste bien souvent dans les premières 48 heures de vie par un ballonnement et des possibles vomissements.

Chez l'enfant, et plus souvent chez l'adulte, on pourra aussi observer des syndromes d'obstruction intestinale distale, se manifestant par des douleurs au niveau de la fosse iliaque droite, une distension abdominale, pouvant être associées à une anorexie et une perte de poids.⁷³

2. Pancréas

Le pancréas possède à la fois une fonction exocrine et une fonction endocrine. Celles-ci peuvent être indépendamment touchées, mais la fonction la plus souvent atteinte reste la fonction exocrine.

A. Atteinte exocrine

La fonction exocrine du pancréas correspond à la synthèse du suc pancréatique, riche en enzymes digestives et en ions comme les bicarbonates. Une solution riche en ions permet le transport de ces enzymes synthétisées dans les cellules acineuses. Celle-ci est composée essentiellement d'ions sodium, chlorures et bicarbonates, ce qui impose la participation, au niveau des cellules acineuses, de canaux ioniques, dont CFTR. Le suc pancréatique est ensuite transporté dans le canal de Wirsung ou canal pancréatique principal puis déversé dans le duodénum via le sphincter d'Oddi et l'ampoule de Vater. L'ampoule de Vater est le lieu de rencontre du canal cholédoque qui amène la bile du foie et de la vésicule biliaire, et du canal de Wirsung.⁷⁴⁻⁷⁶

Les sucs pancréatiques ont pour rôle la neutralisation de l'acidité du bol alimentaire provenant de l'estomac et la simplification des macromolécules (glucides, triglycérides, protéines) pour faciliter leur assimilation.

L'anomalie du canal CFTR rendra les sécrétions pancréatiques plus visqueuses et épaisses, ce qui rend leur excrétion difficile voire impossible. Cela entraîne de ce fait une malabsorption

des acides aminés et graisses ainsi que des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). L'accumulation des sécrétions au sein des acini induira progressivement la destruction du tissu pancréatique, remplacé progressivement par du tissu fibreux. Une dilatation pseudo-kystique due à l'obstruction progressive du canal pancréatique va apparaître, d'où le nom de fibrose kystique du pancréas.

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) peut survenir soit au fil du temps, soit être présente dès la naissance. On estime qu'environ 85 à 87% des patients atteints de mucoviscidose sont concernés par cette insuffisance pancréatique exocrine.⁷³

Il existe vraisemblablement une forte corrélation entre les mutations et l'insuffisance pancréatique. En effet on évalue à 97% les patients F508del homozygotes atteints d'insuffisance pancréatique externe contre 72% pour les patients F508del hétérozygotes.

L'insuffisance pancréatique exocrine est l'une des causes principales de la dénutrition et du retard staturo-pondéral dans la mucoviscidose.

Une des manifestations de l'insuffisance pancréatique sera la stéatorrhée (émission de selles graisseuses et parfois nauséabondes). En effet, les graisses du chyme ne pourront pas être digérées car les lipases ne seront pas apportées par les sécrétions pancréatiques. Cette stéatorrhée pourra être associée à des douleurs abdominales et à un ballonnement, dus en grande partie à un déficit en amylase pancréatique, d'où une mauvaise digestion de l'amidon et une fermentation colique. En outre, le manque de protéases induira une créatorrhée contribuant elle aussi à la dénutrition.⁷³

Il pourra être intéressant pour estimer l'insuffisance pancréatique exocrine de doser l'élastase fécale et d'évaluer la stéatorrhée pour l'efficacité du traitement de l'insuffisance pancréatique.

B. Atteinte endocrine

Avec le temps, nombre de patients atteints de mucoviscidose présentent un diabète, évoluant progressivement, mais non rattachable au diabète de type 1 ni au diabète de type 2. En effet, on observe généralement chez ces patients une période d'intolérance au glucose d'une durée relativement variable, suivie d'un diabète progressivement insulino-dépendant.

Le diabète de la mucoviscidose présente tout comme pour le diabète de type 1, une destruction des îlots de Langerhans, mais d'origine différente. Effectivement, la destruction de ceux-ci provient de la fibrose progressive du pancréas, même si les îlots restent préservés relativement longtemps.⁷⁷

	Mucoviscidose	Type 1	Type 2
<i>Age de début</i>	Après 15 ans	Avant 20 ans	Après 20 ans

<i>Poids</i>	Maigreux	Normal	Obésité
<i>Sécrétion d'insuline</i>	Très basse	Nulle	Basse
<i>Sensibilité à l'insuline</i>	Variable	Normale ou Basse	Très diminuée
<i>Auto immunité</i>	Non	Oui	Non
<i>Microangiopathie</i>	Oui	Oui	Oui
<i>Macroangiopathie</i>	?	Oui	Oui

Fig. 14: Caractéristiques générales du diabète de la mucoviscidose comparées à celles du diabète de type 1 et du diabète de type 2 ⁷⁷

D'un point de vue de la relation du génotype au phénotype, il semblerait ici aussi que les patients homozygotes pour la mutation F508del soient plus facilement touchés par le diabète.

Les signes d'appel du diabète de la mucoviscidose peuvent être similaires à ceux des autres diabètes. On pourra effectivement observer chez certains patients un syndrome polyuro-polydypsique, une soif intense avec des mictions fréquentes. Cependant, on pourra aussi noter une possible perte de poids. Ces signes ne permettent pas à eux seuls d'affirmer qu'il s'agisse d'un diabète, d'où l'importance d'effectuer le test d'hyperglycémie provoquée orale qui permettra d'établir avec certitude le diagnostic de diabète.

Le diabète chez le patient atteint de mucoviscidose, semble être un facteur d'aggravation de la maladie. En effet, il semblerait que la mortalité soit alors multipliée par 6. En cause, une dégradation de l'état nutritionnel et respiratoire. Avec l'allongement de l'espérance de vie, le risque de complications propres au diabète ne sont plus négligeables.^{29,58,77}

3. Atteinte hépatobiliaire

Au niveau du foie, la protéine CFTR est exprimée sur les cholangiocytes bordant les canaux biliaires et non sur les hépatocytes. CFTR a ici pour rôle de diluer et d'alcaliniser la bile, par sortie d'eau et d'ions HCO_3^- . Le non fonctionnement du canal CFTR induit une augmentation de la viscosité des sécrétions, pouvant obstruer les voies hépatobiliaires. De cette obstruction découlera une inflammation pouvant évoluer vers la lésion typique de la mucoviscidose, la cirrhose biliaire focale. L'une des complications les plus redoutées de l'atteinte hépatobiliaire est l'hypertension portale, responsable de varices œsophagiennes. On pourra aussi observer, chez certains patients atteints de mucoviscidose, une involution de la vésicule biliaire, par diminution de son activité.^{74,78,79}

4. Reflux gastro-oesophagien (RGO)

Le reflux gastro-oesophagien est un symptôme très fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose. Il peut être lié ou non à l'atteinte respiratoire, mais on sait que certains facteurs favorisent l'apparition d'un RGO comme l'augmentation de la pression au niveau

thoracique et abdominal, la kinésithérapie respiratoire et la nutrition entérale ou les quintes de toux. Il contribuera à diminuer la prise alimentaire et de ce fait augmenter le risque de dénutrition. Les symptômes seront de type pyrosis, toux, dysphagie.

5. Prolapsus rectal

Il arrive parfois qu'un prolapsus rectal survienne chez les patients atteints de mucoviscidose. On estime à 20% la survenue de ce phénomène chez ces patients. Il sera favorisé par la constipation, la diarrhée et les efforts de toux. Sa survenue chez le très jeune enfant est un signe caractéristique et peut justifier la réalisation d'un test de la sueur lorsque le patient n'a pas bénéficié du dépistage à la naissance.

6. Troubles du transit intestinal

La constipation est assez fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose, elle n'est pas toujours directement liée à la maladie, mais peut être la manifestation d'autres pathologies fréquemment associées comme les colopathies fonctionnelles.⁷³

III. Manifestations génitales

Chez les deux sexes on peut noter une diminution de la fertilité, mais par des mécanismes bien distincts. Effectivement, chez l'homme on assiste à une malformation des canaux déférents, ainsi qu'à une modification possible de la composition du sperme. Chez la femme la diminution de fertilité sera due à un épaissement de la glaire cervicale.

Chez l'homme, on pourra observer une stérilité dans plus de 95% des cas. Celle-ci sera causée en général par une azoospermie obstructive, consécutive à l'atrésie bilatérale des canaux déférents.

Chez la femme, le dysfonctionnement du canal CFTR va causer l'épaississement de la glaire cervicale, empêchant le passage des spermatozoïdes au niveau du col de l'utérus. De plus, en cas de forte dénutrition on pourra observer, comme dans la population normale, une anovulation.

Du fait de cette stérilité, des techniques se sont développées pour permettre aux patients atteints de mucoviscidose de procréer. Chez les hommes, un prélèvement des spermatozoïdes au niveau épидidymaire peut être effectué, et couplé à une technique de fécondation de l'ovocyte.

Cependant, même si la procréation est désormais possible avec les nouvelles techniques et l'avancée des connaissances, il n'en reste pas moins indispensable d'évaluer l'état respiratoire et général de la mère si elle est elle-même atteinte de mucoviscidose pour

savoir si une grossesse est envisageable. De plus la consultation génétique reste elle aussi primordiale avant d'entamer toute démarche de grossesse.^{33,57,80}

IV. Manifestations cutanées : glandes sudoripares

Au niveau des glandes sudoripares, on peut observer une inversion du flux ionique, d'où une concentration plus élevée en chlore dans la sueur des patients atteints de mucoviscidose. On remarquera par temps chaud, une excrétion plus importante de chlore et, par les mécanismes expliqués plus haut, une excrétion de sodium ainsi que d'eau, d'où un risque accru de déshydratation. Ces patients ne ressentent pas toujours la soif car la perte d'eau est moins importante que la perte de sel.^{9,34,81}

V. Autres manifestations

1. Manifestations cardiaques

De nombreuses pathologies respiratoires, du fait d'une difficulté d'oxygénation des tissus, causent une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), c'est le cas de la mucoviscidose. On peut parfois aussi observer des manifestations directement au niveau du myocarde, de type insuffisance cardiaque.

2. Manifestations osseuses

On pourra remarquer chez les patients atteints de mucoviscidose une augmentation de la prévalence des ostéopénies, voire de l'ostéoporose. Elles résultent de plusieurs facteurs : une possible carence en vitamine D, la diminution de l'activité physique, le retard pubertaire, la dénutrition, les effets indésirables des traitements par glucocorticoïdes, et l'inflammation chronique.^{58,82}

Partie 2. Prise en charge de la mucoviscidose

Chapitre 1. Traitements de l'atteinte respiratoire

I. Bref rappel sur la nébulisation

L'aérosolthérapie par nébulisation est une méthode utilisant l'effet Venturi, le liquide est transformé en gouttelettes lorsqu'il est soumis à un gaz projeté. Le diamètre des gouttelettes de la solution à nébuliser déterminera le lieu d'action de celle-ci. La taille des particules dépendra de l'appareil de nébulisation mais il sera important de respecter les recommandations d'utilisation des produits et en particulier du Pulmozyme®. La majorité des traitements nébulisables de la mucoviscidose est à visée pulmonaire, ils seront donc utilisés avec des appareils pneumatiques ou électroniques à tamis vibrant.

Les nébuliseurs pneumatiques ont pour avantage un coût moins élevé, ce sont des appareils généralement plus résistants dans le temps et utilisables pour tous les médicaments. Ils nécessitent un entretien moins contraignant que pour les nébuliseurs à tamis vibrant.

Les nébuliseurs à tamis vibrant ont pour avantage d'être silencieux, de pouvoir être transportable de par leur petite taille et leur fonctionnement sur pile. De plus ils permettent une nébulisation rapide, réduisant ainsi la durée des séances d'aérosolthérapie. Ils nécessitent cependant un entretien soigneux car ils restent assez fragiles. Ce type d'appareil est remboursé uniquement dans le cas de la mucoviscidose.⁸³

L'ordre d'administration des traitements par nébulisation sera important pour leur efficacité. De ce fait, les différents acteurs des CRCM auront un rôle à jouer dans l'éducation du patient. En particulier les kinésithérapeutes, qui verront l'efficacité de leurs séances et des traitements augmenter en fonction de leur ordre de réalisation.

II. Traitements fluidifiants

1. Les mucofluidifiants classiques (N-Acétylcystéine, Carbocystéine, Ambroxol)

Ils ont pour but de fluidifier les sécrétions épaisses et visqueuses qui stagnent au niveau bronchique, facilitant ainsi leur expectoration. Cependant, ils restent utilisés de façon sporadique et n'ont pas fait preuve de leur efficacité dans la mucoviscidose.⁸⁴ Bien que les fluidifiants ne soient plus à la base du traitement de la mucoviscidose, une hydratation suffisante des sécrétions reste nécessaire pour les éliminer au mieux. Cela est d'autant plus vrai que la déshydratation générale est une des conséquences directes de la maladie.

2. Dornase Alpha (Pulmozyme®)

Le Pulmozyme® est un médicament développé directement pour la mucoviscidose et produit par génie génétique. Le médicament obtenu est une enzyme, la rhDNase, correspondant à une désoxyribonucléase recombinante humaine. Elle aura pour rôle d'hydrolyser l'ADN retrouvé dans le mucus, provenant de la lyse des macrophages. On obtiendra ainsi une fluidification du mucus qui améliorera la clairance mucociliaire et diminuera le nombre d'exacerbations.

Ce médicament nécessite une prescription initiale hospitalière. Pour des raisons de fragilité, il devra être conservé au frais, entre 2 et 7°C. Il sera utilisé en aérosolthérapie par nébulisation, chez les patients de plus de 5 ans, selon l'AMM. La posologie usuelle sera d'une ampoule par jour, soit 2500UI, pouvant être augmentée à deux ampoules dans certains cas chez les plus de 21 ans. Il sera utilisé sans mélange avec un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant, car le produit est fragile. Il sera conseillé d'effectuer la séance d'aérosolthérapie avant la kinésithérapie, certaines études montrant de meilleurs résultats quant à l'amélioration de la fonction respiratoire.

Les effets indésirables de ce médicament restent très limités (raucité de la voix, pharyngite et laryngite) et sont généralement transitoires.⁸⁵⁻⁸⁷

3. Sérum salé hypertonique

Il s'agit du premier traitement utilisé, d'abord le sérum salé isotonique puis hypertonique. Il présente généralement une moins bonne tolérance que le Pulmozyme® et peu d'avantages en dehors du coût largement inférieur. Un autre problème est l'uniformité de la concentration en chlorure de sodium car il n'existe pas de spécialité, à part le Mucoclear® sorti il y a quelques années mais très peu connu.

La déshydratation du mucus dans la mucoviscidose étant un des processus entrant dans la physiopathologie, on imagine donc facilement que l'utilisation de ces solutions en nébulisation puisse avoir un impact sur la clairance mucociliaire. Des études, peu nombreuses, ont montré de meilleurs résultats d'un point de vue efficacité et tolérance avec des concentrations avoisinant les 7%. Cependant, il n'existe actuellement pas de recommandation pour l'utilisation du sérum salé hypertonique de façon systématique dans la mucoviscidose.^{85,87,88}

III. Antibiothérapie

Les infections pulmonaires jouent un rôle majeur dans la dégradation de la fonction respiratoire, c'est pourquoi le traitement de celles-ci est bien souvent inévitable chez les patients atteints de mucoviscidose. Trois bactéries principales pourront être retrouvées dans les sécrétions bronchiques : d'abord *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*, puis l'une des plus redoutées *Pseudomonas aeruginosa*. Quelques autres germes peuvent être

retrouvés, à des fréquences variables, il s'agit de *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*.^{24,66}

Le contrôle régulier de la colonisation bactérienne des sécrétions bronchiques, par des ECBC (examens cyto bactériologiques des crachats), va permettre de guider le médecin dans sa prescription. En effet, les ECBC révéleront la présence ou non de bactéries dans les crachats et leur culture donnera suite à un antibiogramme. La fréquence des ECBC sera variable selon la clinique, ils seront mensuels en cas d'aggravation de la fonction respiratoire avec suspicion d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* ou en cas de primo-infection par *Pseudomonas aeruginosa*. En revanche ils seront généralement trimestriels en cas d'infection chronique. De plus, en cas d'exacerbation, un ECBC sera systématiquement réalisé.

Il sera bien souvent nécessaire de tester de nombreux antibiotiques sur les souches de bactéries car celles-ci développent parfois avec le temps de multiples résistances.

Les antibiotiques utilisables pourront être administrés par trois voies différentes : voie orale, voie parentérale et voie inhalée. Leurs posologies et la durée d'administration seront fonction de plusieurs critères : la sensibilité des bactéries et la pharmacocinétique particulière des patients atteints de mucoviscidose. En effet il ne sera pas rare de voir les posologies de certains antibiotiques augmentées chez les patients atteints de mucoviscidose. En cause, une augmentation du volume de distribution et un raccourcissement de la demi-vie d'élimination. De ce fait, les posologies recommandées par les spécialistes restent encore assez mal définies et sont rarement en accord avec les données de l'AMM.⁶⁶

Le choix de l'antibiotique dépendra de ce fait de plusieurs facteurs :

- La sensibilité de la bactérie
- La tolérance du patient à l'antibiotique
- La gravité de l'infection
- La voie d'administration

En effet, les patients atteints de mucoviscidose sont bien plus sujets aux allergies aux antibiotiques que la population générale. Cela complique parfois le choix des antibiotiques en restreignant les classes utilisables. Cependant, lorsque le patient est allergique au seul antibiotique pour lequel la bactérie est sensible, il arrive parfois que l'administration se fasse à l'hôpital selon un protocole spécifique, avec une augmentation très progressive des doses, une prémédication ainsi qu'une surveillance poussée.

Ces cures fréquentes et parfois longues, peuvent provoquer chez certains patients, des déséquilibres de la flore digestive, buccale mais aussi de la flore génitale, d'où des

problèmes digestifs parfois importants et l'apparition fréquente de mycoses buccales et génitales.

1. Traitement de l'infection à *Haemophilus influenzae*

Cette bactérie est un bacille gram négatif retrouvé surtout chez les nourrissons et jeunes enfants. En effet, on le retrouve dans 50% des cas entre 0 et 4 ans et dans 20 à 30% des cas au-delà. *Haemophilus influenzae* est naturellement sensible à de nombreux antibiotiques, les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, les sulfamides et cyclines.

Pour *Haemophilus influenzae*, 15 jours d'une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) ou par une céphalosporine comme la cefpodoxime (Orelox®) suffisent en général pour réduire l'inoculum voire éradiquer la bactérie.⁸⁹

2. Traitement de l'infection à *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus est une bactérie cocci gram positif, appartenant à la flore commensale de la peau et du nasopharynx. On la retrouve aussi chez les animaux, augmentant ainsi le risque de contamination. Il sera donc important de prévenir toute contamination par des mesures d'hygiène à la portée de tous.

Sur le plan du traitement, les consensus ne recommandent pas d'antibioprophylaxie primaire pour *Staphylococcus aureus* chez l'enfant ou le nourrisson, car celle-ci exposerai d'avantage le patient à une colonisation fréquente et plus précoce à *Pseudomonas aeruginosa*.

En cas d'exacerbation, deux situations sont possibles en fonction de la souche en présence. En effet, le traitement dépendra de la sensibilité de la souche à la méticilline. On appellera SASM les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et SARM les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline.^{66,89}

A. Traitement des infections à SASM

Ces souches sont très souvent sensibles à de nombreux antibiotiques, le traitement consiste généralement en une antibiothérapie d'au moins 14 jours avec une bêta-lactamine, associée ou non à l'acide fusidique. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, il est possible de recourir à l'association de l'acide fusidique à la rifampicine (deux antibiotiques à ne jamais utiliser en monothérapie car le risque de développer des résistances augmente).

Principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose.

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM*
Acide fusidique en association (cf. texte)	30 à 60 (E)** Maxi 1 500 mg/j 1 000 à 1 500 mg/j (A)	2 à 3	=
Amoxicilline + acide clavulanique	80 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Céfalexine	50 (E) 100 (A)	3	>
Ciprofloxacine	30 (E) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Érythromycine	50 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j	2	=
Minocycline	4 (si âge > 8 ans) 100 à 200 mg/j (A)	2	=
Cloxacilline	100 à 150	3 à 4	>
Pristinamycine	50 (E) (A) Maxi 4 000 mg/j	2	=
Rifampicine en association (cf. texte)	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=

* AMM : autorisation de mise sur le marché ; = : posologie conforme à celle de l'AMM ; > : posologie supérieure à celle de l'AMM.**(A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant.

Fig. 15 : Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés *per os* dans la mucoviscidose⁶⁶

Les tableaux de ce type, rédigés lors du consensus, visent à harmoniser les prescriptions d'antibiotiques pour les patients atteints de mucoviscidose, en particulier pour les posologies qui ne correspondent pas aux données de l'AMM.

En cas d'infection sévère ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie par voie orale, il sera conseillé d'effectuer une antibiothérapie par voie parentérale.

Principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose.

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Amikacine	20 à 30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale cumulée < 15 g	1 à 3	>
Amoxicilline + acide clavulanique	200 (E) 2 à 12 g/j (A) Maxi 1 200 mg acide clav/j et 200 mg/injection (A)	3 à 4	=
Ciprofloxacine	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j (> 18 ans)	2	=
Oxacilline	300	3 à 4	>
Rifampicine	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=
Teicoplanine	20	1 à 2	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Vancomycine	40 (E) 2 000 mg/j (A)	4	=

Fig. 16 : Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose⁶⁶

La persistance de la bactérie dans les ECBC après traitement pourra, selon le consensus de 2002, conduire à une poursuite du traitement pour une durée de 1 à 3 mois, mais à étudier au cas par cas. On utilisera dans ce cas, pour l'antibioprophylaxie secondaire, la cloxacilline (Orbénine®) ou de la minocycline (Mestacine®) et si nécessaire, le linézolide (Zyvoxid®).

B. Traitement des infections à SARM

En première intention, il sera recommandé, à moins d'une résistance particulière, d'associer de la rifampicine (Rifadine®/Rimactan®) avec de la pristinamycine (Pyostacine®). Trois autres alternatives existent, en cas d'allergie ou de résistance : teicoplanine (Targocid®) ou vancomycine (Vancomycine®) deux glycopeptides, ou encore le linézolide (Zyvoxid®) de la classe des oxazolidinones, utilisable à partir de 18 ans.

Ces trois molécules ont des conditions de délivrance particulière :

- le Zyvoxid® et la Vancomycine® ne sont réservés qu'à un usage hospitalier
- le Targocid® est un antibiotique hospitalier mais il est inscrit sur la liste des rétrocessions, donc utilisable en ville.

Suite à ce traitement, on pourra, si besoin, effectuer une antibioprophylaxie secondaire car l'éradication de *Staphylococcus aureus*, si elle possible, n'est bien souvent que transitoire. Dans le cas d'une infection à SARM, il n'y a encore que peu de recommandations, mais quelques suggestions, comme l'association de rifampicine (Rifadine®/Rimactan®) avec l'acide fusidique (Fucidine®)^{66,87,89}

3. Traitement de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie de type bacille gram négatif, c'est une bactérie pathogène opportuniste. En effet, elle est absente dans les crachats des sujets sains, mais présente chez les sujets immunodéprimés ou atteints de pathologies respiratoires lourdes. *Pseudomonas aeruginosa* peut être retrouvé partout dans l'environnement mais principalement dans les milieux humides. Il sera donc, ici aussi, important d'instaurer des mesures d'hygiène afin de retarder la primo-colonisation. Elle possède une particularité qui est, pour certaines souches, de produire une couche d'alginate, appelé slime, rendant la bactérie plus résistante aux mécanismes de défense de l'organisme (anticorps, défensine...) ainsi qu'aux antibiotiques. On les nomme alors souches mucoïdes.

Trois voies sont utilisables pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, en effet, il est possible de traiter les patients atteints par voie orale, voie intraveineuse et par voie inhalée. (Annexe 4)

A. Traitement de la primocolonisation

Plusieurs protocoles existent, mais aucun consensus ne préconise l'utilisation d'un protocole ou d'un autre. Cependant, dans chacun d'eux on retrouve la notion d'association d'antibiotiques, pour éviter l'acquisition de résistances.

Au Danemark, certaines équipes préconisent un traitement par fluoroquinolone par voie orale, il s'agit de la ciprofloxacine (Ciflox[®]) à une posologie de 30 mg/kg/j, en association avec des nébulisations de colistiméthate sodique (Colimycine[®]) à la posologie d'une ou deux ampoules d'1 million d'UI, 2 à 3 fois par jour, pendant 3 à 6 mois.

La plupart des équipes françaises utilisent un autre protocole, il consiste en l'utilisation durant 2 à 3 semaines, d'une bêta-lactamine et d'un aminoside. La bêta-lactamine utilisée sera la ceftazidime (Fortum[®] ou Fortumset[®]), 4 à 6 g/jour chez l'adulte, 100 à 200mg/kg/j chez les enfants et nourrissons, en perfusion continue. La ceftazidime présente une bonne tolérance, malgré quelques effets indésirables possibles : allergies, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques, douleur au point d'injection.

L'aminoside retenu sera la tobramycine (Nebcine[®]) administrée en une dose unique quotidienne, tout en surveillant les concentrations résiduelles, afin de diminuer la toxicité rénale et auditive, favorisées par des doses élevées et des traitements de longue durée. Il sera également conseillé de surveiller la fonction rénale avant d'instaurer le traitement par aminoside.

Suite à cette antibiothérapie, on pourra faire des aérosols de tobramycine (TOBI[®]) durant 6 mois. Le TOBI[®] est disponible en officine mais nécessite une prescription initiale hospitalière semestrielle. La posologie classiquement utilisée sera d'une ampoule deux fois par jour en nébulisation. Il existe depuis peu une nouvelle présentation du TOBI[®], il s'agit du Podhaler. C'est une forme en poudre, répartie dans des gélules dosées à 28mg. Il sera recommandé de prendre 4 gélules deux fois par jour. Même si le passage systémique reste moindre qu'avec la voie IV ou IM, des problèmes d'acouphènes peuvent tout de même survenir.

D'autres bêta-lactamines sont utilisables, il s'agit de la ticarcilline (Ticarpen[®], ou Claventin[®] si associée à l'acide clavulanique), une carboxypénicilline ; la pipéracilline + tazobactam (Tazocilline[®]), une uréidopénicilline ; ou dans le groupe des pénèmes : le méropénème (Méronem[®]) et l'imipénème (Tiénam[®])

B. Traitement de l'infection chronique

Le traitement aura pour but d'éviter l'apparition de souches multi-résistantes, d'espacer les épisodes d'exacerbation et de ralentir la dégradation de l'état respiratoire. Il sera pour cela recommandé d'utiliser une bithérapie associant une bêta-lactamine à un aminoside en IV, pour une durée de 14 jours minimum. Il s'agit généralement d'une stratégie thérapeutique à

long terme, nécessitant parfois des cures répétées et rapprochées. Dans le cas de cures rapprochées, il peut parfois être utile de poser une chambre à cathéter (ou Port-a-cath®). Cependant, même si elle peut être un confort lors des cures, elle est parfois mal acceptée par les patients. Depuis quelques temps, les équipes des CRCM essaient tant que possible de favoriser les hospitalisations à domicile qui restent moins contraignantes et moins marquantes pour les patients.

Pour espacer les cures, on met parfois en place, à partir de l'âge de 6 ans, des nébulisations de tobramycine (TOBI®) de 28 jours suivies de 28 jours d'arrêt et ce pendant un an. La posologie sera alors de 300mg matin et soir. L'avantage des nébulisations sera d'obtenir des concentrations en antibiotiques au niveau pulmonaire jusqu'à 10 fois supérieures à la CMI tout en diminuant les effets systémiques et donc toxiques. Cependant il conviendra de toujours évaluer les fonctions rénale et auditive avant de débiter le traitement, d'autant plus si un traitement parentéral a été effectué au préalable. De plus, il sera préférable de vérifier l'observance du traitement ainsi que son efficacité avant de l'instaurer sur une longue période.

L'impossibilité d'éradiquer *Pseudomonas aeruginosa* dans certains cas peut être due à plusieurs facteurs. En effet, la modification du pH ou l'association à des bêta-lactamines peut diminuer voire annuler l'activité des aminosides, d'où un risque de sélection de souches résistantes. L'augmentation de l'inoculum bactérien ainsi que l'apparition de souches mucoïdes, peut augmenter la CMI de l'antibiotique même si la sensibilité in vitro ne paraît pas diminuée, rendant ainsi l'éradication de *Pseudomonas aeruginosa* encore plus incertaine.

Cependant, l'absence d'éradication de la bactérie ne rime pas forcément avec absence d'amélioration de l'état clinique. On remarque néanmoins que l'amélioration de la fonction respiratoire reste généralement de plus courte durée.

Dans le cas où l'état clinique ne s'améliore pas malgré une antibiothérapie bien conduite, il sera recommandé d'effectuer une deuxième antibiothérapie en association.

C. Traitement de fond

Un traitement antibiotique au long cours, de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* par macrolides, et principalement l'azithromycine (Zithromax®), semblerait diminuer les exacerbations et la détérioration de l'état respiratoire. Cela serait dû à deux actions de l'azithromycine : une action antibiotique et une action anti-inflammatoire. La posologie est, dans ce cas précis, de 250mg (pour un poids inférieur à 40kg) à 500mg (pour un poids supérieur à 40kg) un jour sur deux. Il est néanmoins important de surveiller le risque d'apparition de résistances au sein des souches de *Staphylococcus aureus*.^{66,89,90}

4. Traitement de l'infection à Burkholderia cepacia

Burkholderia cepacia est un bacille gram négatif, il s'agit d'une bactérie opportuniste, dont le portage n'est généralement pas de bon pronostic. Cependant, la sévérité des tableaux cliniques engendrés par la bactérie reste assez variable. En effet, il peut s'agir d'un portage chronique sans signe ou parfois une infection grave de pronostic extrêmement péjoratif, à savoir le décès en quelques semaines.

Cette bactérie a la particularité de présenter des résistances naturelles à de nombreux antibiotiques normalement efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa* : les carboxypénicilline (Ticarcilline : Ticarpen®/Claventin®), les aminosides (Amikacine : Amiklin® ; Tobramycine : Tobi®/Nebcine® ; Gentamicine : Gentalline®, Netilmicine : Netromicine®...), la colistine (Colymycine®).

Les antibiotiques utilisables, pour lesquels *Burkholderia cepacia* est généralement sensible sont :

- β -lactamines : pipéracilline (+/- tazobactam) : Piperilline® ou Tazocilline® ; Ceftazidime (Fortum®) ; méropénème (Meronem®)
- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine (Ciflox®)
- Autres : Cotrimoxazole (Bactrim®), Minocycline (Minolis®, Mestacine®, Mynocine®)

Il y a généralement moins de résistances à ces traitements au début, mais très rapidement, les souches peuvent développer des mécanismes de résistances multiples, rendant généralement la bactérie résistante à l'ensemble des antibiotiques disponibles.

L'utilisation d'une association de trois antibiotiques in vitro (Méropénème + Rifampicine + Ciprofloxacine ou Méropénème + Rifampicine + Tobramycine) a montré des résultats intéressants⁸⁹

5. Traitement des infections à Achromobacter xylosoxidans

Tous les antibiotiques ne sont pas efficaces contre *Achromobacter xylosoxidans*. La minocycline, les pénèmes, les carboxy- et uréidopénicillines, la colistine à fortes doses, sont ceux qui donnent les meilleurs résultats.

Les associations d'antibiotiques ont, elles aussi, montré de bons résultats, par exemple l'association de la ciprofloxacine et de l'imipénème. Il est aussi possible d'associer des macrolides pour augmenter l'action par une synergie avec le Bactrim®, le Fortum® et la doxycycline.⁸⁹

6. Traitement des infections à Stenotrophomonas maltophilia

L'exposition prolongée à des antibiotiques, dont la tobramycine, augmente le risque d'être colonisé par *Stenotrophomonas maltophilia*.

Le cotrimoxazole (Bactrim®), la pipéracilline (Tazocilline®) et quinolones sont généralement les antibiotiques les plus actifs. En cas de résistance, la minocycline (Minolis®) peut être utilisable.⁸⁹

IV. Antifongiques

Un autre pathogène peut être fréquemment retrouvé, il s'agit d'*Aspergillus fumigatus*, il s'agit d'un champignon ubiquitaire dont les spores sont très volatiles. Dans le cas des patients atteints de mucoviscidose, on retrouve le même problème qu'avec *Pseudomonas aeruginosa*, à savoir une colonisation des voies respiratoires plus facile que chez les patients sains, surtout après une antibiothérapie à large spectre. Les spores, une fois inhalées, pourront coloniser les voies respiratoires du patient, qui pourra développer une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Cette ABPA pourra avoir comme signes ceux d'un asthme, accompagnés d'une dégradation de l'état respiratoire et une possible augmentation des taux d'immunoglobulines IgE totales et spécifiques, ces signes étant ceux de la réaction immunoallergique face à la présence d'*Aspergillus fumigatus*. On estime entre 5 et 10% la prévalence d'*Aspergillus fumigatus* chez les patients atteints de mucoviscidose, cependant, la présence de ces champignons n'a pas forcément de conséquences cliniques.

Dans le cas d'une ABPA avec signes cliniques, il sera possible de traiter l'aspergillose par un antifongique, par exemple itraconazole (Sporanox®) ou voriconazole (VFend®)⁹¹

V. Bronchodilatateurs

Ils seront utilisés pour limiter la gêne respiratoire due en partie à une hyper-réactivité bronchique, facilement présente chez les patients atteints de mucoviscidose. Selon le registre français de la mucoviscidose en 2008, 45,6% des patients sont traités par des bronchodilatateurs, soit légèrement plus que le nombre de patient traités par RhDNase (45,1%).

Deux familles de bronchodilatateurs sont disponibles : les béta-2-mimétiques et les anticholinergiques.

1. Les β2-mimétiques

Ils peuvent être utilisés dans trois situations :

- Lors des périodes d'exacerbations, pour permettre au patient de retrouver plus rapidement, une fonction respiratoire proche de celle d'origine. Il faut cependant être prudent dans les cas plus sévères, avec le risque de désaturation et de toux.

- Au long cours, en dehors des périodes d'exacerbation. Dans ce cas, il semble préférable d'utiliser des β 2-mimétiques longue durée d'action plutôt que les β 2-mimétiques de courte durée d'action, car ils permettent un effet constant et prolongé. Seul le salmétérol a pour l'instant été évalué et présente des effets cliniques intéressants. Les effets à long terme sur le plan des paramètres fonctionnels ont, pour l'instant, été très peu étudiés et restent généralement variables en fonction des patients.
- Avant une séance de kinésithérapie pour rendre les exercices plus efficaces.

On peut donc séparer les différents médicaments en deux classes dans cette famille : les β 2-mimétiques de courte durée d'action et les β 2-mimétiques de longue durée d'action.

- β 2-mimétiques de courte durée d'action, comme la Ventoline®/Airomir® (salbutamol) ou le Bricanyl®(Terbutaline), auront généralement un effet rapide mais non rémanent.
- β 2-mimétiques de longue durée d'action, comme le Servent® (Salmétérol) et le Foradil®(Formotérol), qui auront un délai d'action un peu plus long mais plus rémanent.

Tous les β 2-mimétiques pourront avoir des effets indésirables, mais ils sont généralement mineurs au vu de la faible quantité délivrée et de la voie utilisée. Les effets secondaires les plus courants seront les tremblements des extrémités, les palpitations et parfois une toux due au gaz propulseur.

2. Les anti-cholinergiques

Ils ne sont généralement pas utilisés en première intention car ils présentent une moins bonne tolérance par rapport aux β 2-mimétiques. Il s'agira de l'Atrovent® (ipratropium) ou du Spiriva® (tiotropium)

Parmi les effets indésirables notables on pourra parfois observer une sécheresse buccale, une diminution locale des sécrétions, y compris bronchiques, ce qui peut avoir un effet néfaste sur des sécrétions déjà épaisses et visqueuses.

VI. Les anti-inflammatoires

Compte tenu de la place de l'inflammation dans la physiopathologie de la mucoviscidose, il semblerait logique que les anti-inflammatoires occupent une place de choix dans la stratégie thérapeutique. Cependant, aucune étude n'a démontré d'effet préventif sur la dégradation de la fonction respiratoire. Les anti-inflammatoires inhalés ont certes une action sur l'inflammation, mais ils ont aussi quelques effets indésirables tels que l'augmentation du

risque de colonisation bactérienne. Il sera donc conseillé de ne les utiliser qu'en cas de manifestations asthmatiques dans la mucoviscidose.⁸⁵

En ce qui concerne l'ibuprofène, son utilisation en tant qu'anti-inflammatoire non stéroïdien reste rare dans la mucoviscidose, compte tenu de ses effets indésirables digestifs et les risques d'épistaxis malgré ses effets positifs sur la fonction respiratoire.

VII. Kinésithérapie

1. Rôle de la kinésithérapie

Dans la mucoviscidose, l'épaississement et la viscosité des sécrétions rend leur élimination naturelle difficile voire impossible, d'autant plus que l'activité des cils de l'arbre pulmonaire est diminuée.

En France et dans d'autres pays d'Europe, la kinésithérapie est fortement recommandée, elle fait partie intégrante du traitement de la mucoviscidose. Elle a pour but de compenser la diminution d'activité ciliaire et donc d'augmenter la clairance. Cela aura pour but d'éviter la stase des sécrétions et ainsi de désencombrer le plus profondément possible, pour diminuer l'obstruction bronchique.

En diminuant l'obstruction et la stase des sécrétions, on s'attend à une diminution des épisodes infectieux et à l'amélioration, même temporaire, de la fonction respiratoire.

Le kinésithérapeute a généralement un rôle dans la surveillance de l'état respiratoire du patient car il entretient une relation privilégiée en le voyant plusieurs fois par semaines voire bi-quotidiennement. Il aura aussi un rôle dans l'éducation du patient quant à la prise des traitements d'aérosolthérapie, s'il y en a. En effet, en cas de prescription d'aérosolthérapie, il est, par exemple, essentiel pour le patient de savoir si la séance doit être faite avant ou après la kinésithérapie. Le kinésithérapeute aura donc pour rôle de rappeler au patient quand et comment faire son aérosolthérapie.

De plus, un travail régulier avec les kinésithérapeutes permet un maintien global de la mobilité articulaire, de la musculature ainsi qu'une meilleure adaptation à l'effort.

Il existe plusieurs techniques de kinésithérapie respiratoire ce qui nécessite une formation spécifique. La méthode de référence reste en France l'accélération du flux respiratoire, qu'on adaptera à l'âge du patient. D'abord passive chez le nourrisson, puis active chez l'enfant jusqu'à devenir des techniques d'auto-drainage chez l'adolescent et l'adulte.

La kinésithérapie respiratoire doit être mise en place dès le dépistage de la maladie, même en cas de forme paucisymptomatique.

2. Techniques de kinésithérapie

A. Désobstruction des voies aériennes supérieures

Avant toute séance de kinésithérapie il sera essentiel de pratiquer une désobstruction des voies aériennes supérieures. On utilisera chez le nourrisson et le très jeune enfant du sérum physiologique, au-delà l'enfant devra apprendre à réaliser un mouchage correct avant chaque séance, en utilisant ou non du sérum physiologique.

B. Augmentation du flux expiratoire

Pour commencer, il est important de faire un bref rappel sur la toux lors des séances de kinésithérapie respiratoire. Il s'agit d'un mécanisme naturel pour éliminer les sécrétions. Il s'agit donc d'un complément indispensable des techniques de désencombrement. Cependant il faut bien faire la différence entre la toux spontanée déclenchée par l'arrivée des sécrétions qui doit être respectée et les quintes de toux, à éviter. En effet, les quintes de toux ne sont pas productives et ont tendance à fatiguer le patient.

L'augmentation du flux expiratoire est la méthode la plus pratiquée en France. Elle comporte trois séquences distinctes, la première correspond à une série d'expirations profondes, lentes et prolongées (bas débit et haut volume), qui permet de mobiliser les sécrétions distales. La seconde séquence correspond à une série d'expirations rapides et brèves réalisées à haut volume pulmonaire, pour mobiliser les sécrétions des bronches moyennes. La remontée des sécrétions sera perçue par le kinésithérapeute soit de façon auditive (on peut percevoir une sorte de grésillement) soit de façon manuelle en apposant sa main au niveau du thorax du patient. L'ensemble de ces sécrétions sera ensuite éliminé avec ou sans toux. Après ces deux séquences, on fera faire au patient des exercices de ventilation pour lui permettre de récupérer. Cet ensemble forme un cycle qui pourra être répété plusieurs fois lors de la séance.

Les expirations profondes seront guidées par le kinésithérapeute. Il accompagnera les mouvements au niveau costal tout en incitant le patient à poursuivre son expiration en maintenant une pression au niveau du thorax. Les expirations brèves et rapides seront effectuées plusieurs fois de suite avec l'aide du kinésithérapeute, qui pourra imposer une pression thoracique pour augmenter le débit.

Bien entendu chez le nourrisson, la manœuvre sera légèrement différente, car il s'agira là d'une technique passive pour le patient. Le kinésithérapeute, avec une main sur le thorax réalisera soit une pression modérée et ample pour mobiliser les sécrétions distales, soit une

pression plus forte et rapide pour mobiliser les sécrétions des bronches moyennes. Il s'aidera de la deuxième main, au niveau de l'abdomen, en imprimant un mouvement au diaphragme via les viscères abdominaux.

Dès que l'enfant devient capable de coopération, la technique devient active-aidée. L'enfant participe en réalisant des expirations avec contraction des abdominaux. L'adaptation sous forme de jeu peut être un bon moyen pour impliquer au maximum l'enfant et l'éduquer à expirer comme il faut. Par exemple : souffler sur une bougie sans l'éteindre, faire de la buée sur une vitre...

Les quelques limites à l'efficacité de la séance sont une atteinte sévère, donc une difficulté à augmenter le débit expiratoire ; une fatigue ou fonte musculaire, ainsi qu'un refus de coopération de la part du patient.

C. Le drainage autogène

Le drainage autogène se base sur une accélération du flux expiratoire de façon dosée afin de mobiliser le mucus et le transporter. Le drainage autogène permet au patient de développer la meilleure technique de drainage possible, adaptée à ses capacités.

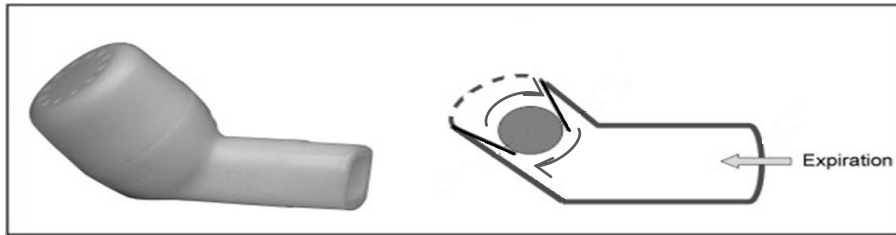
La pratique a permis de montrer qu'une expiration correctement dosée, optimisait l'effet de l'augmentation du flux expiratoire. Il s'est avéré que l'effet sur la mobilisation du mucus était augmenté. L'objectif étant aussi de toucher tous les niveaux bronchiques, il sera essentiel pour le patient de travailler à différents volumes pulmonaires, donc en adaptant les volumes inspirés.

On a remarqué que cette méthode diminuait le déclenchement de la toux, ou du moins les toux précoces, qui sont plus faciles à stopper ou à réprimer.

D. Utilisation du flutter

Il s'agit d'une technique qui ne doit normalement pas se substituer aux techniques vues ci-dessus.

Le flutter est un petit appareil, dans lequel le patient va souffler, contenant une lourde bille métallique à son extrémité. Cette bille aura pour effet d'offrir une résistance au souffle du patient par intermittence. De plus la retombée régulière de la bille dans l'appareil va créer une vibration qui permettra un meilleur décollement des sécrétions bronchiques. L'appareil devra rester horizontal durant toute l'utilisation.



E. Apport du kinésithérapeute dans l'aérosolthérapie

Le kinésithérapeute aura comme rôle d'apprendre au patient la façon de respirer, la plus adaptée à l'aérosolthérapie ainsi que la chronologie dans laquelle devront être pris les traitements inhalés.

Dans le cas d'aérosols de fluidifiants, comme le sérum salé ou le Pulmozyme®, ou de bronchodilatateurs, il sera recommandé de les effectuer avant la séance de kinésithérapie afin d'optimiser celles-ci. Dans le cas de nébulisations d'antibiotiques, elles seront faites après les séances de kinésithérapie, c'est-à-dire après avoir désencombré les voies respiratoires pour assurer un meilleur dépôt de celui-ci.

Les séances de nébulisations nécessiteront une respiration abdomino-diaphragmatique, avec des mouvements respiratoires amples (grand volume) et lents (bas débit). Il sera intéressant d'associer à ces mouvements respiratoires des temps d'apnée pour permettre un dépôt bronchique plus profond des particules nébulisées.^{29,57,87,92-94}

VIII. Traitement des hémoptysies

Les hémoptysies sont assez fréquentes dans la population mucoviscidose. Lorsqu'elles surviennent durant une période de surinfection, elles requièrent en général uniquement le traitement de la surinfection en cours. Cependant lorsqu'elles sont plus importantes, récurrentes et surviennent en dehors d'un épisode de surinfection, il peut être nécessaire de prescrire au patient de l'Exacyl®, Spotof® ou de la Dicynone®, des « coagulants ».

En cas d'hémoptysies plus graves, il pourra alors être question d'embolisation des vaisseaux bronchiques en cause par endoscopie.

IX. Grefe

La transplantation pulmonaire n'a que quelques années et est de plus en plus fréquemment réalisée. Les facteurs limitant étant certainement le nombre de dons d'organes et la compatibilité donneur/receveur. Historiquement, les greffes étaient uniquement des transplantations cardiopulmonaires. Maintenant, celle-ci n'est réalisée que lorsque la fonction cardiaque est atteinte.

La greffe n'est généralement envisagée que si le patient répond à quelques critères, cependant dans quelques cas, le dossier du patient fait l'objet d'une évaluation même s'il ne répond pas à l'ensemble de ceux-ci.

La transplantation sera envisagée si le patient présente :

- un VEMS < 30% de la valeur théorique ou une dégradation rapide de celui-ci.
- une hypoxémie (PaO₂ <55 mmHg)
- une hypercapnie (PaCO₂ > 50mmHg)

En effet, une ancienne étude, faisant toujours autorité, montre qu'un VEMS < 30% associé à une hypoxémie et une hypercapnie comporte un risque de décès de 50% à 2 ans, principalement chez le jeune patient et chez la femme.

On peut donc aisément comprendre dans ces conditions, compte tenu des délais d'attente et de la gravité de certains cas, que l'attribution des greffons ne peut se faire par ordre chronologique d'inscription sur les listes d'attente. Il a donc été mis en place un système de score pour attribuer les greffons en fonction de la sévérité des cas.

Le délai moyen d'attente en France en 2008 était de 4,8 mois. Cette durée est très variable d'un centre à l'autre et d'autant plus d'un pays à l'autre. De plus, les caractéristiques de chaque receveur font qu'il y a parfois une augmentation des délais en raison d'incompatibilités.

Les résultats suite à la transplantation sont en progression, la survie à un an est même meilleure dans la mucoviscidose que dans d'autres indications. Le registre international de la mucoviscidose estime à 81% la survie à 1 an, 64% la survie à 3 ans, 49% à 5 ans et 20% à 10 ans.

L'amélioration des conditions de vie après la greffe est généralement importante. On observe bien souvent une reprise de poids et de l'activité, avec un VEMS avoisinant les 70 - 80%.

L'intérêt de la greffe chez l'adulte a donc été amplement prouvé, cependant l'intérêt de la transplantation chez l'enfant reste encore à confirmer.

1. Inscription sur la liste d'attente de transplantation

Le choix de l'inscription d'un patient par un centre est toujours délicat et difficile même s'il existe depuis quelques temps des recommandations internationales aidant à la prise de décision. En effet, plusieurs points sont à garder en tête pour le praticien :

- Le bénéfice pour le patient, le gain en termes de durée de survie supplémentaire et de qualité de vie.

- Le risque d'un échec de la transplantation
- L'utilisation d'un greffon chez un patient inobservant pour son traitement et la privation d'un autre patient de ce greffon

Il sera important pour le médecin de choisir le moment le plus opportun pour inscrire le patient sur la liste d'attente : ni trop tôt, afin d'éviter les risques que pourraient faire courir une transplantation alors que le patient est encore stable, ni trop tard pour limiter le risque de décès durant l'attente du greffon.

A. Les critères d'inscription sur la liste d'attente

En plus des critères cités plus haut - un VEMS <30%, une hypoxémie, une hypercapnie - d'autres critères permettent de mieux évaluer s'il faut inscrire le patient sur liste d'attente :

- Les complications pulmonaires comme les hémoptysies massives, les pneumothorax récurrents.
- L'augmentation du nombre et de la sévérité des infections pulmonaires ainsi qu'une « antibiodépendance » et une antibiorésistance croissante.
- La dégradation de l'état général, associée à une perte de poids régulière. Une absence d'amélioration après les cures antibiotiques.
- Altération de la qualité de vie (augmentation de la fréquence des soins : kinésithérapie, antibiothérapie ; passage à une nutrition entérale nocturne ; oxygénothérapie...).

Depuis maintenant 5 ans, il y a une priorité, appelée Super-Urgence Poumons, qui permet aux patients présentant un risque vital à court terme, d'avoir un accès prioritaire aux greffons. Celle-ci à une durée limitée à une semaine renouvelable une fois. Cela sous-entend que le patient est déjà inscrit sur la liste d'attente et qu'il remplit les critères de gravité suivants :

- Patient sous ventilation invasive, ou
- Patient en menace de ventilation invasive (Ventilation Non Invasive >18h/j depuis au moins trois jours et PaCo2 > 80mmHg avec la VNI), ou
- Patient mis sous assistance type ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

B. Contre-indications à la transplantation

Il existe des contre-indications chirurgicales, mais elles restent relatives. Il s'agit des antécédents de chirurgie thoracique ou de symphyse pleurale, qui peuvent être source d'hémorragies peri-opératoires, de lésions du nerf phrénique ou du nerf vague.

En ce qui concerne les contre-indications propres à la mucoviscidose, il en existe principalement deux : le risque infectieux et l'atteinte hépatique.

Risque infectieux :

La colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ou les bacilles gram négatifs comme *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* n'est pas considérée comme une contre-indication à la transplantation car elle n'a pas d'influence sur la survie du patient en post-greffe.

Cependant, la colonisation par des bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* est beaucoup plus discutée. Il semblerait selon certaines études qu'il existerait un risque de mortalité accru en post-greffe. Il est toutefois nécessaire d'étudier les dossiers au cas par cas, étant donné que chez certains patients une survie de longue durée ait été observée.

Un autre pathogène constitue une contre-indication à la transplantation, il s'agit de *Mycobacterium abscessus*. C'est une mycobactérie à croissance rapide, très virulente pouvant provoquer une récurrence infectieuse après transplantation. Néanmoins, une récurrence infectieuse ne semble pas pour autant affecter la survie du patient en post-greffe. Le médecin ne devra donc pas envisager de transplantation en cas d'infection active, mais il reste difficile de déterminer le délai après lequel une transplantation est possible une fois le traitement terminé. En effet, une colonisation, même ancienne, peut réapparaître très rapidement après une transplantation.

La colonisation par les autres mycobactéries (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*) n'est pas une contre-indication à la transplantation.

L'atteinte hépatique :

Cette atteinte liée à la mucoviscidose peut se manifester par une insuffisance hépatocellulaire sévère, une hypertension portale pouvant entraîner l'apparition de varices œsophagiennes et d'hémorragies digestives. Il existe donc un risque d'aggravation, au cours de la transplantation, en cas de défaillance hémodynamique ou d'hypoxémie sévère. On envisage parfois dans ces situations, une transplantation combinée.

2. Préparation à la greffe

Un bilan pré-greffe sera aussi réalisé, comprenant

- une évaluation de l'état nutritionnel
- une évaluation de la fonction respiratoire et rénale
- des examens immunologiques et sérologiques
- une évaluation psychiatrique du patient et du comportement envisagé en post-greffe
- une estimation des risques.

Il sera important que le patient ait un état nutritionnel et musculaire satisfaisant ainsi qu'un apport suffisant en vitamines. Pour cela, on aura parfois recours à une nutrition entérale nocturne.

Pour préparer le patient à l'après-greffe, on mettra en place un programme de réhabilitation respiratoire comprenant un réentraînement à l'effort ainsi que des séances de drainage bronchique efficace avec le kinésithérapeute.

3. L'après-greffe

A. Prévention du rejet aigu

Le traitement consistera dans un premier temps à l'administration de sérums anti-lymphocytaires, composés d'anticorps anti-thymoglobuline d'origine animale, pour éviter le rejet précoce du greffon sans augmenter le risque infectieux. Cependant en cas de « miss-match CMV », c'est-à-dire que le donneur est positif pour le cytomégalovirus et que le receveur est négatif, il sera déconseillé d'utiliser ce type de traitements. Il en sera de même pour les patients colonisés par *Burkholderia cepacia*.

Deux médicaments un peu plus récents, des anticorps monoclonaux anti récepteurs de l'IL2 (basilixumab : Simulect® et daclizumab : Zenapax®), donnés pendant quelques jours après la greffe, ont aussi montré de bons résultats ainsi qu'une bonne tolérance.

B. Prévention du rejet chronique

Dans un deuxième temps, des immunosuppresseurs seront administrés pour éviter le rejet chronique du greffon. Il s'agira alors d'anti-calcineurine et d'anti-métabolites dérivés de la mercaptopurine.

a. Les anti-calcineurines

Dans la classe des anti-calcineurines, on pourra trouver la ciclosporine (Sandimmun® et Neoral®). Ces deux produits ne sont pas bio-équivalents, il conviendra donc de ne pas changer l'un pour l'autre, d'autant plus que ceux-ci agissent à de très faibles doses. De plus, on conseillera au patient de toujours prendre son traitement de la même façon, afin d'éviter les variations de concentration.

Les principaux effets indésirables du traitement par ciclosporine seront la néphrotoxicité potentielle, l'hirsutisme et l'hyperplasie gingivale.

La deuxième molécule entrant dans la classe des anti-calcineurines, le tacrolimus (Advagraf®, Prograf®), existe ici aussi sous deux formes non bio-équivalentes, une forme LP pour l'Advagraf®, une forme classique pour le Prograf®. Les principaux effets indésirables du tacrolimus seront les perturbations neurologiques (tremblement, paresthésie, troubles du comportement) ainsi qu'une possible alopécie. Le tacrolimus entraîne moins de rejets aigus que la ciclosporine mais à long terme pas de gain franc en terme de rejet chronique. Les infections sont tout aussi fréquentes et semblables en terme de pathogènes.

Dans le cas de la mucoviscidose, une particularité est à retenir : la prise du Prograf®, du Néoral® ou du Sandimmun®, devra s'accompagner à chaque fois d'une prise d'enzymes pancréatiques.

Ces traitements nécessitent une surveillance particulière des concentrations sanguines car leur marge thérapeutique reste très étroite. De plus, les interactions médicamenteuses et alimentaires sont nombreuses, il conviendra donc de communiquer avec le centre de greffe à chaque changement dans le traitement de la mucoviscidose.

b. Les anti-métabolites

Le traitement de référence est l'azathioprine (Imurel®), il est cependant de plus en plus en concurrence avec le mycophénolate mofétil, un autre anti-métabolite. D'après des études non randomisées, il semblerait que le mycophénolate mofétil (Cellcept®) conduirait à moins de rejets aigus mais cela reste à confirmer par d'autres études, randomisées cette fois.

Les principaux effets indésirables des anti-métabolites sont les troubles digestifs et la diminution des lignées blanche, rouge et des plaquettes.

c. Les inhibiteurs de la m-TOR

C'est une classe récente dans les immunosuppresseurs, elle contient deux molécules le sirolimus et l'évérolimus.

Le sirolimus (Rapamune®) et l'évérolimus (Certican®) sont le plus souvent utilisés en cas d'échec des autres traitements ou pour diminuer la toxicité de ceux-ci.

Cependant, ils ne seront pas exempt d'effets indésirables. On pourra parfois observer des troubles du métabolisme lipidique, des éruptions cutanées, des aphtes et une diminution des plaquettes.

d. Les corticoïdes

Il s'agira le plus souvent de la prednisone (Cortancyl®), ou de la prednisolone (Solupred®). Ils seront administrés à doses fortes au début du traitement puis les doses seront diminuées progressivement.

Au long cours, ils exposeront le patient à de nombreux effets indésirables, comme l'ostéoporose, la modification du métabolisme lipidique et glucidique, des troubles visuels, une insuffisance surrénalienne, une fonte musculaire... A la différence des greffés non atteints de mucoviscidose, il ne sera pas nécessaire de diminuer les apports en sels car les pertes plus importantes en sel compensent la rétention sodée induite par les corticoïdes.

e. Traitements adjuvants

Compte tenu de l'effet des médicaments cités ci-dessus sur le système immunitaire, il sera parfois nécessaire d'ajouter des traitements pour éviter les infections opportunistes. Il s'agira alors d'antibiotiques, d'antiviraux et parfois d'un traitement spécifique pour prévenir des infections à cytomégalovirus.

Des traitements de l'ostéoporose tels que du calcium et de la vitamine D et parfois même des biphosphonates, pourront aussi être associés pour lutter contre la déminéralisation osseuse induite par les corticoïdes pris au long cours.^{96,97}

Chapitre 2. Traitement de l'atteinte digestive et prise en charge de la dénutrition

La prise en charge de l'atteinte digestive est essentielle dans le traitement de la mucoviscidose. Elle est indissociable des autres traitements. En effet, le traitement de l'atteinte digestive influe sur la dénutrition ce qui impactera sur l'état respiratoire.

I. Insuffisance pancréatique exocrine

Les manifestations de cette insuffisance pancréatique sont généralement précoces, on estime à 85% la proportion de patients atteints de mucoviscidose présentant ces signes. Le dysfonctionnement ou l'absence de CFTR au sein du pancréas, rend le suc pancréatique plus épais et visqueux, d'où une obstruction du canal pancréatique. Le rôle des traitements sera de compenser le déficit en enzymes pancréatiques afin de faciliter la dégradation des graisses, des sucres et protéines complexes en éléments simples assimilables par l'organisme.

1. Les enzymes pancréatiques

L'apport d'enzymes pancréatiques au début de chaque repas, permet en général d'éviter la stéatorrhée. Cependant, il sera essentiel d'adapter les doses à apporter au patient. Cela peut se faire en collaboration avec les diététiciens du CRCM. Les différentes présentations de ces enzymes sont des formes gastro-résistantes qui permettent de protéger de la dégradation, par l'acidité gastrique, les enzymes administrées. Ainsi les enzymes sont apportées intactes sur leur lieu d'action, le duodénum et le jéjunum. Les spécialités disponibles en France sont le Créon® (12 000 UI, 25 000 UI, 40 000 UI) et l'Eurobiol® (12 500 UI et 25 000 UI).

La dose de lipases apportée sera fonction de l'âge et de l'atteinte pancréatique. On évaluera l'efficacité du traitement par mesure de la stéatorrhée

Chez le nourrisson, on recommandera 2 000 à 4 000 UI de lipases/120 mL de lait, qu'il soit maternel ou artificiel. Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'apport sera calculé en fonction du poids, à savoir 1 000 UI/kg/repas et une demi-dose pour les collations.

Chez l'adulte elle est évaluée à 50 000 à 75 000 UI par repas, sans dépasser 300 000 UI par jour, même en cas de correction incomplète de la stéatorrhée. En cas de collation, il est possible de rajouter une prise de 12 000 à 25 000 UI.

Cependant, même avec un traitement efficace, l'absorption des nutriments mais surtout des vitamines liposolubles n'est pas optimale. Pour cela, il conviendra d'apporter une supplémentation en vitamines liposolubles, à savoir les vitamines A, D, E et K.

2. Les vitamines

Pour ce qui est de la vitamine A, il n'y a généralement aucun signe clinique de carence. Cependant, lors du dépistage chez les nouveau-nés, le déficit est déjà présent. Parfois, même avec une supplémentation, les taux sériques de vitamine A restent bas malgré des taux hépatiques élevés.

En ce qui concerne la vitamine E, une carence n'est que très exceptionnellement symptomatique. La vitamine E s'intègre dans les phénomènes de peroxydation des lipides membranaires entre autres. En effet, elle a pour rôle de protéger l'organisme des mécanismes de peroxydation par des radicaux libres. En outre, la production de ceux-ci augmente au cours des processus inflammatoires, ce qui est une source supplémentaire d'agressions de l'appareil respiratoire. Les spécialités disponibles : Toco 500®, Tocolion 500mg®, Tocopha 500 mg®, Tocophérol 500mg®, Vitamine E 500mg®, Dermorelle 200 mg® et la posologie sera de 500 mg/ jour.

Les taux de vitamine D sont bien souvent normaux chez les patients atteints de mucoviscidose car une grande partie de la vitamine D peut être synthétisée grâce à l'effet du soleil au niveau de la peau. Cependant de nombreux cas d'ostéoporose sont décrits chez ces patients, parfois dus à la prise de corticoïdes au long cours. De ce fait, une supplémentation en vitamine D peut aider à contrer l'effet ostéoporotique des corticoïdes.

Les carences en vitamine K n'ont été décrites que chez des nouveau-nés dont le dépistage s'était révélé positif. La supplémentation de l'enfant et de l'adulte n'est donc généralement pas utile.

II. Insuffisance pancréatique endocrine

Par insuffisance pancréatique endocrine, on entend bien sûr le diabète, qui se révèle assez fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose. Il est conseillé à partir des 15 ans du patient de procéder à un dépistage annuel du diabète par la réalisation d'une hyperglycémie provoquée orale.

La principale raison du développement d'un diabète dans la mucoviscidose est la diminution voire disparition de la sécrétion d'insuline, cependant le métabolisme du glucose peut être modifié par des facteurs propres à la mucoviscidose : dégradation de l'état nutritionnel, infections aiguës et chroniques, malabsorption, modification du transit intestinal et dysfonctionnement hépatique.

La prise en charge sera multi-disciplinaire et comprendra généralement une consultation avec un endocrinologue ainsi qu'un diététicien.

Le traitement passera forcément par l'éducation thérapeutique et nécessitera l'administration soit d'antidiabétiques oraux, soit d'insuline que l'on associera à des mesures hygiéno-diététiques.^{77,98}

1. Les mesures hygiéno-diététiques

Il est primordial chez le patient atteint de mucoviscidose de privilégier l'état nutritionnel plutôt que le traitement du diabète principalement par des mesures hygiéno-diététiques. En d'autres termes, du point de vue diététique entre mucoviscidose et diabète, c'est toujours la mucoviscidose qui doit l'emporter. Il n'y aura donc pas de restriction en termes d'apports caloriques.

Le maintien d'un apport énergétique suffisant sera essentiel pour le patient, afin de conserver un indice de masse corporelle (IMC) entre 20 et 25 kg/m² et d'assurer une bonne croissance. Pour cela les apports caloriques seront supérieurs aux besoins théoriques, du fait d'une malabsorption et d'une augmentation des besoins en relation avec les infections pulmonaires.

On estime qu'il n'y a pas d'indication à diminuer l'apport en glucides ni en quantité, ni sur la qualité de ceux-ci (index glycémique bas ou élevé). De plus avec les enzymes pancréatiques apportées par les médicaments il est possible d'avoir un apport suffisant en lipides afin de ne pas créer de déséquilibre.

Parmi les mesures hygiéno-diététiques on retiendra :

- le fractionnement en trois repas et collations,
- la mixité des apports au sein du repas, en évitant l'absorption de glucide à index glycémique élevé seuls. Les repas devront contenir des lipides et des protéines, qui augmentent l'apport caloriques et ralentissent l'absorption des glucides.

Il sera bien sûr nécessaire d'adapter les conseils en fonction des patients et de leur mode de vie et de leurs habitudes alimentaires.⁹⁸

2. Les antidiabétiques oraux

Leur utilisation reste encore discutée à l'heure actuelle, surtout en ce qui concerne les sulfamides hypoglycémisants, dans le cas de diabète où la sécrétion d'insuline est encore stimulable. En outre, des études doivent être effectuées pour savoir si l'utilisation des glinides peut s'avérer efficace dans le cadre d'un diabète lié à la mucoviscidose.

Une ancienne étude comparant une prise unique d'un milligramme de répaglinide à une injection d'insuline lispro, montre une meilleure efficacité de l'insuline. Cependant, l'utilisation du répaglinide, dans l'étude, n'a pas été optimisée, à savoir deux à trois prises par jour. Il conviendrait donc d'effectuer de nouvelles études afin de déterminer l'utilité des glinides dans le diabète de la mucoviscidose.

Selon certains spécialistes, les traitements de l'insulinorésistance comme la metformine, n'ont pas leur place chez le patient atteint de mucoviscidose.^{77,98}

3. Les insulines

Il s'agit du traitement de choix dans la mucoviscidose. La glycémie est généralement facile à équilibrer par l'utilisation d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline lente. Le patient effectuera en général deux injections par jour d'insuline, avec des doses d'environ 0,1 unité/kg/repas, à adapter en fonction des valeurs de glycémies des patients.

Cependant il est parfois nécessaire d'avoir recours à des schémas d'injections plus complexes et des doses plus élevées. Il est important de noter que certaines conditions peuvent modifier la glycémie, même chez un patient équilibré, par exemple une infection respiratoire ou un traitement par corticoïdes. Il arrive parfois de devoir modifier les doses d'insulines et les horaires d'injection en cas de nutrition entérale nocturne.

Les insulines disponibles sont nombreuses et sont réparties selon leur profil.

- Les analogues rapides sont des insulines que l'on pourrait qualifier de physiologiques, ce sont les plus rapides. Parmi celles-ci on retrouve Novorapid®, Humalog® et Apidra®.
- Les insulines rapides sont moins rapides que les « analogues rapides » mais gardent un profil de bolus. Elles comprennent les insulines Actrapid®, Insuman Rapid® et Umuline Rapide®
- Ensuite viennent les insulines intermédiaires, généralement suivie de l'abréviation NPH (neutral protamine Hagedorn), qui est la protéine permettant de ralentir l'action

de l'insuline. On rangera dans cette classe les insulines suivantes : Insulatard®, Umuline NPH® ainsi que Insuman Basal®

- Puis les analogues d'action prolongée qui permettent d'obtenir une insuline basale, appelée « insuline pour vivre ». On y trouvera les insulines Lantus® et Levemir®.
- Viennent enfin les mélanges fixes d'insuline basale et d'insuline bolus, dont la dénomination est généralement suivie d'un chiffre représentant le pourcentage d'insuline rapide au sein du mélange. On trouvera deux types de mélanges :
 - Analogue Rapide + Insuline intermédiaire : Novomix® et Humalog Mix®
 - Insuline Rapide + Insuline intermédiaire : Mixtar®, Insuman Comb®

Comme chez les autres patients diabétiques des contrôles sont à prévoir : glycémies à jeun et post prandiale régulières, hémoglobine glyquée trimestrielle, fond d'œil annuel, pédicure, mesure de la clairance rénale.

Le choix des schémas insuliniques

Le choix se basera sur le mode de vie du patient ainsi que sur les valeurs des glycémies à jeun et post-prandiales.

Chez les patients ayant des glycémies à jeun et pré-prandiale normales mais des glycémies post-prandiales élevées, il sera conseillé de passer à un traitement par insuline rapide juste avant chaque repas. Chez les patients présentant une hyperglycémie pré-prandiale élevée, on pourra mettre une insuline d'action intermédiaire ou lente en cas d'hyperglycémie post-prandiale associée. Il est possible de mettre aussi des insulines en mélange fixe qui évite l'injection d'une insuline rapide et intermédiaire.

III. Atteinte hépatobiliaire

Au niveau hépatique, les anomalies histologiques sont présentes dans 25 à 70% des cas ; dans 10 à 20% des cas on peut observer des anomalies biologiques, des hépatomégalies de consistance normale et dans 2 à 5% des cas on pourra avoir des cirrhoses avec hypertension portale et gros foie dur. On estime que la mortalité due à l'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose n'est que de 10%

L'atteinte biliaire sera représentée par un ictère choléstatique néonatal généralement associé à un iléus méconial, une microvésicule, parfois des calculs biliaires non cholestéroliques et généralement asymptomatiques.

La prise en charge de cette atteinte sera assurée essentiellement par un traitement par acide ursodésoxycholique. On retrouve cette substance dans deux médicaments en France,

l'Ursolvan® et le Délursan®. Il s'agit d'un acide biliaire utilisé chez l'adulte dans le traitement des maladies choléstatiques chroniques. Il a pour action d'augmenter le flux biliaire et permettra de fluidifier la bile chez le patient atteint de mucoviscidose. La posologie usuelle dans la mucoviscidose sera de 20mg/kg/j, une dose plus élevée que dans les autres indications. Il s'agit là de la dose efficace du fait probablement de la moins bonne absorption du médicament chez les patients atteints de mucoviscidose.^{73,78,79,99}

IV. Syndrome d'obstruction intestinale distale

Il est généralement traité par l'administration de polyéthylène glycol par voie orale à des doses de l'ordre de 20 à 40mg/kg/j ou par lavements, ou encore par l'administration de produits radio-opaques (Gastrograffine®)¹⁰⁰. Plus rarement, en cas d'occlusion sévère, une chirurgie peut être nécessaire.

Pour éviter la récurrence de ce phénomène, le médecin pourra avoir recours à la prescription de laxatifs hyperosmolaires (ou laxatifs osmotiques) comme les macrogols ou le polyéthylène glycol ainsi qu'à l'ajustement du traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine. Il sera essentiel pour le patient d'ajouter une bonne hydratation pour potentialiser l'effet des traitements. Parfois des prokinétiques (métoclopramide, dompéridone) pourront aussi être prescrits pour obtenir une synergie d'action. De plus, l'association à de la N-Acétylcystéine est fréquemment utilisée.

V. Traitement du reflux gastro-oesophagien

Le traitement du reflux gastro-oesophagien repose essentiellement sur l'administration d'anti-sécrétoires gastriques comme les antihistaminiques antiH2 (cimétidine et ranitidine) ou les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, rabéprazole, pantoprazole, esoméprazole, lansoprazole) parfois associés à des prokinétiques. Peu d'études ont été menées pour montrer les effets de ces traitements sur la fonction respiratoire mais les quelques résultats semblent encourageants. Ces traitements sont généralement prescrits initialement pour des durées courtes de 6 à 8 semaines mais sont bien souvent prolongés sur de plus longues périodes, l'objectif étant le contrôle des symptômes. Des règles hygiéno-diététiques pourront aussi être conseillées : éviter les repas trop rapides, trop abondants, pris juste avant le coucher, éviter les boissons gazeuses. Cependant il conviendra de ne pas imposer de restrictions diététiques, surtout en ce qui concerne les lipides.

Pour la prescription des prokinétiques, le panel des médicaments utilisables à dernièrement été restreint. En effet, une molécule parfois utilisée en cas d'échec des autres traitements, le cisapride, a été retiré du marché.¹⁰¹

VI. Prise en charge nutritionnelle

Une prise en charge nutritionnelle peut être mise en place devant toute dénutrition ou aggravation de l'état nutritionnel. Parfois celle-ci pourrait paraître bénigne chez un patient sain, mais chez les patients atteints de mucoviscidose cela peut avoir de lourdes conséquences sur la fonction respiratoire entre autres. Dès lors que le rapport poids/taille passe en dessous de 90% du rapport poids/taille idéal il sera discuté d'une prise en charge nutritionnelle.

Il existe pour cela des préparations hypercaloriques, généralement appelée suppléments nutritionnels oraux (SNO). Ils sont enrichis en protéines, oligoéléments, lipides, vitamines et apportent une quantité élevée de calories. Ils sont à prendre en dehors des repas et ne doivent en aucun cas se substituer aux repas. Depuis quelques temps, les industriels ont essayé de diversifier les goûts et les textures pour plaire à un maximum de personnes. Ces SNO ont une prise en charge par la sécurité sociale sans restriction d'un point de vue des pathologies. Il existe pour ces SNO plusieurs marques et ils appartiennent à une LPPR (liste des produits et prestations remboursées).

Si les compléments nutritionnels oraux ne suffisent pas, il sera alors possible d'envisager une assistance nutritionnelle. Cela consiste en une nutrition entérale à débit continu (NEDC), bien souvent nocturne, par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie lorsqu'il y en a une. La gastrostomie peut être envisagée si la durée de la nutrition entérale est supérieure à un mois. Elle sera plus discrète mais reste un geste généralement plus marquant pour le patient. La NEDC ne doit pas non plus se substituer à l'alimentation normale.

La nutrition entérale s'effectuera le plus souvent sur une période de 8 à 12h, en prenant soin d'arrêter la nutrition 1 à 2h avant la séance de kinésithérapie du matin. Il sera conseillé de se limiter à 6 jours sur 7 pour améliorer la tolérance de la NEDC. Il est tout de même possible que le patient souffre des effets indésirables les plus fréquents avec la nutrition entérale, à savoir les diarrhées, les maux de ventre, les nausées, la sensation de lourdeur intestinale, un inconfort. De plus, un reflux gastro-oesophagien peut survenir avec une NEDC. Dans ce cas, il peut être parfois nécessaire, en cas d'échec des traitements médicamenteux (IPP et prokinétiques), d'avoir recours à une intervention chirurgicale de type Nissen (méthode consistant à réaliser une valve péri-oesophagienne à partir du fundus sur 360°).

Les quantités à administrer par la sonde seront régulièrement réadaptées, en fonction de l'efficacité de la NEDC. On estime que la NEDC doit apporter 40 à 70% des besoins caloriques quotidiens, pour arriver à des valeurs de 120 à 140% de l'apport calorique recommandé. Dans le cas de la nutrition entérale par sonde principalement, il sera conseillé, en cas de diabète, de multiplier les contrôles glycémiques.

La NEDC peut avoir un impact socio-psychologique fort chez le patient, c'est pourquoi il est important de renforcer le suivi psychologique du patient.

Pour le choix des poches de nutrition, il existe les mélanges semi-élémentaires constitués de :

- peptides d'absorption facile pour les protéines,
- de dextrine maltose pour les glucides,
- d'huile végétale et majoritairement des triglycérides à chaîne moyenne (TCM), qui nécessitent moins d'enzymes pancréatiques pour leur digestion, pour la part lipidique.

Il existe ensuite des mélanges polymériques composés de

- protéines de lait entières ou du soja pour la partie protéique,
- de dextrine maltose le plus souvent pour les glucides
- d'huiles végétales avec un taux variable de triglycérides à chaîne moyenne (0 à 50%)

Ils ont pour avantage d'être moins onéreux, mais nécessitent un apport en enzymes pancréatiques plus important. Cependant ils sont parfois moins bien tolérés que les mélanges semi-élémentaires.^{75,102-104}

Chapitre 3. Prise en charge de la déshydratation

En cas de forte chaleur, on déconseillera aux patients d'effectuer des sports à forte dépense énergétique, pour éviter la déshydratation par la transpiration. Le médecin pourra aussi prescrire des gélules de sel, pour compenser les pertes plus importantes en été avec la transpiration. En plus de la supplémentation en sel, il faudra conseiller au patient de s'hydrater régulièrement.

Chapitre 4. Sport

Le sport dans la mucoviscidose pourrait, à première vue sembler contradictoire étant donné la résistance à l'effort bien souvent diminuée. Pourtant de nombreuses études ont montré les effets bénéfiques du sport sur la mucoviscidose ainsi que sur la qualité de vie du patient.

Les effets reconnus du sport sur la mucoviscidose sont nombreux, on peut citer par exemple :

- la diminution de la dyspnée,
- une augmentation de l'expectoration, obtenue grâce aux vibrations et à l'hyperventilation, ainsi qu'à une modification du potentiel transmembranaire permettant une meilleure hydratation du mucus,
- une meilleure adaptation et résistance à l'effort,
- le maintien de la masse musculaire
- une re-minéralisation osseuse, par augmentation de l'activité ostéoblastique.

- un meilleur contrôle de la glycémie

Tous les sports peuvent être pratiqués à l'exception de quelques-uns, la plongée sous-marine, les sports d'altitude. Certains sont moins recommandés que d'autres car il leur faut être d'avantage vigilants quant à l'hygiène, en effet, la poussière des tatamis ou des tapis de gymnastique peuvent contenir des spores de champignon, des bactéries... De même il sera préférable d'éviter les pédiluves des piscines, bien souvent source de germes.

La pratique du sport aura aussi un rôle d'intégration sociale, et permet de montrer qu'il n'y a parfois que peu de différences entre une personne saine et une atteinte de mucoviscidose.

Dans le cas où la condition physique et l'état de la fonction respiratoire ne permettent pas au patient la pratique d'un sport de façon autonome, il sera alors possible d'avoir recours à la réhabilitation respiratoire ou réentraînement à l'effort. Cette activité physique sera effectuée parfois sous oxygène et toujours en présence d'un kinésithérapeute. Il existe différentes activités, stepper, tapis, vélo, haltères, qui peuvent être effectuées dans les CRCM. Il s'agira d'une série de séances réparties sur environ un mois et le patient poursuivra ensuite les exercices à domicile pour maintenir sa condition physique.

Les kinésithérapeutes ont un grand rôle à jouer dans la pratique du sport ainsi que dans la réadaptation à l'effort car ils sont généralement formés sur ce sujet et pourront guider au mieux les patients dans leur programme de réentraînement ou de poursuite d'un sport. Ils pourront motiver le patient, le suivre dans sa pratique sportive et le conseiller.

Les soignants portent généralement un fort intérêt pour le sport chez les patients atteints de mucoviscidose et le considèrent comme un élément essentiel pour une prise en charge optimale de la maladie. Cependant, encore peu de programmes de réentraînement à l'effort ainsi que de tests d'exercice physique sont prescrits.^{105,106}

Chapitre 5. Visite dans les CRCM

Les CRCM (centre de ressource et de compétences pour la mucoviscidose) ont été créés en 2002 suite à la systématisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose afin de coordonner les soins des patients. On recense à présent 49 centres sur le territoire français. Ces centres ont été développés au sein des structures hospitalières et sont composés d'une équipe pluridisciplinaire. En effet, on retrouve au sein de ces centres des médecins spécialistes (pneumologues, gastro-entérologues, endocrinologues...), des infirmières, des kinésithérapeutes, un ou des psychologues, une ou des assistantes sociales...

Pour un bon fonctionnement de cette structure il sera indispensable d'avoir un coordinateur qui organisera les consultations, les hospitalisations programmées, les hospitalisations à domicile, les réunions entre les différents acteurs du centre...

De même il sera nécessaire de désigner un médecin référent pour chaque patient, qui pourra avoir ainsi une vision globale du patient, ce qui n'empêche pas pour autant le patient de consulter les autres médecins du centre en cas d'absence du référent ou pour une consultation dans une autre spécialité. Chez les nourrissons et enfants, le choix se porte généralement sur le pédiatre tandis que chez les adultes c'est le pneumologue qui est le plus souvent choisi.

Les rôles des CRCM sont assez variés :

- confirmation et explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés, leurs parents, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte.
- coordination des soins (entre les différentes disciplines du centre ainsi qu'avec les structures d'hospitalisation à domicile, les infirmières et kinésithérapeutes à domicile)
- définition de la stratégie thérapeutique en concertation pluridisciplinaire
- participation à l'activité de recherche et aux programmes d'études scientifiques.

Le suivi au CRCM doit être régulier, en effet, jusqu'à un an des visites seront programmées tous les deux mois, puis au-delà tous les deux à trois mois. Même si le patient ne présente pas de complications ou de dégradation de son état, il sera nécessaire d'avoir au minimum une consultation trimestrielle et un bilan annuel complet, généralement effectué en hospitalisation de jour.^{105,107}

Chapitre 6. Prise en charge psychologique

La prise en charge de la maladie n'est pas exclusivement médicamenteuse, car la mucoviscidose peut parfois avoir un impact socio-psychologique fort. C'est pourquoi dans les CRCM, des psychologues peuvent recevoir les patients s'ils le souhaitent. Certains patients ne ressentent pas le besoin de parler de leur maladie car ils la vivent très bien, d'autres ont besoin d'un soutien, d'une écoute. Il en est de même pour la famille du patient, par exemple à l'annonce du diagnostic, ou lors d'une exacerbation...

Les psychologues conseillent bien souvent aux patients de les rencontrer en dehors de phases aigües pour que les rencontres dans les moments plus difficiles soient les plus naturelles possibles.

Il y a des étapes où l'intervention du psychologue est importante :

- Lors de l'annonce du diagnostic, quel que soit l'âge du patient. Chez les enfants, l'annonce aux parents est en général un choc et ceux-ci peuvent parfois avoir un sentiment de culpabilité. De même chez l'adulte, la découverte de la maladie peut parfois être difficile.

- La transition vers l'âge adulte : l'adolescence, avec tous les changements qu'elle comporte est parfois un moment difficile à passer au niveau de la maladie. Ce cap est généralement critique pour de nombreux patients, certains arrêtent leurs traitements, d'autres ne vont plus aux consultations... Le psychologue a un grand rôle à jouer à cette période de la vie du patient.
- Au cours des phases aiguës, certains patients refusent d'avoir recours à une nouvelle cure antibiotique, à l'oxygénothérapie, à la pose d'une chambre à cathéter implantable... Il sera important que le patient puisse en discuter avec le psychologue pour réussir à franchir ces obstacles.
- L'évocation des problèmes de stérilité, la question de la grossesse et de la transmission génétique de la maladie.
- Enfin, à la préparation à la transplantation ainsi qu'en post-greffe. Plusieurs facteurs peuvent être anxiogènes dans la transplantation : l'attente, dont on ne connaît pas la durée, le fait de vivre ensuite avec un organe qui n'est pas à soi, la gestion de la nouvelle vie et du traitement lourd...

Chapitre 7. Associations

De nombreuses associations existent, certaines agissent au niveau local, d'autre au niveau national. On peut par exemple citer les associations « Vaincre la mucoviscidose », « Association Grégory Lemarchal », « les souffles de l'espoir », « ABCF2 Mucoviscidose », «Amandine contre la mucoviscidose », « Mucovie »

Elles sont souvent composées en partie de parents, de proches de patients atteints de mucoviscidose, de soignants. Grace à ces associations, des actions sont généralement menées dans le but essentiellement d'améliorer le quotidien des patients et de leur famille. Elles ont aussi pour rôle l'accompagnement et le soutien des familles, l'aide à la recherche, la sensibilisation du public à la maladie.

Elles jouent un rôle essentiel dans la vie des patients et sont bien souvent un moyen pour les patients de rencontrer des personnes ayant la mucoviscidose et parfois les mêmes préoccupations, les mêmes questions face à leur maladie. Elles mènent régulièrement des actions visant à faire connaître la maladie ainsi qu'à récolter quelques fonds pour la recherche et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Parmi celles-ci, on peut citer « les virades de l'espoir », une grande mobilisation annuelle pour la mucoviscidose mise en place par l'association « Vaincre la mucoviscidose » et de nombreux bénévoles.

Chapitre 8. Assistante sociale

Elle joue elle aussi un rôle clé dans la prise en charge du patient. En effet elle a pour but d'aider le patient à résoudre les nombreux problèmes de la vie courante qui se posent à lui. Par exemple les problèmes liés à la nécessité d'un aménagement du poste de travail, l'accès à l'aide pour adulte handicapé (AAH), à la prise en charge des soins... Lors du passage de la pédiatrie à l'hôpital pour adultes, l'assistante sociale fait alors le bilan social avec le patient. Elle participe aussi parfois à réaliser certains rêves de patients avec le soutien d'associations.

Chapitre 9. Vaccination

La vaccination est vivement préconisée pour les patients atteints de mucoviscidose. En effet, l'inflammation chronique et la colonisation bactérienne précoce favorisent les infections respiratoires actives. Les recommandations comportent les vaccins du calendrier vaccinal et des recommandations particulières concernant les vaccinations contre la grippe, le pneumocoque, les hépatites A et B, et la varicelle.

En effet, la vaccination pour le pneumocoque nécessite un schéma différent que pour la population générale :

- Prevenar 13 : 1 dose au 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} mois, un rappel entre le 12^{ème} et 15^{ème} mois
- Pneumo 23 : une dose à 24 mois.

Pour la grippe on conseille une vaccination annuelle à partir de l'âge de 6 mois ainsi qu'une vaccination de l'entourage.

Pour l'hépatite A, on recommande un vaccin à 1 an et un rappel entre 6 et 12 mois.

Enfin pour la varicelle on recommande la vaccination à partir de 12 mois et pour les enfants non immunisés il sera nécessaire de procéder à une vaccination dans les 6 mois précédant une transplantation.

Les vaccins vivants atténués ne sont pas contre-indiqués, mais doivent être réalisés avant une éventuelle transplantation pulmonaire.

La mise sur le marché de vaccins contre *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* et le virus respiratoire syncytial (VRS) est très attendue. Pour ce qui est de *Pseudomonas aeruginosa*, les résultats concernant un vaccin conjugué polyvalent sont pour le moment controversés.^{108,106}

Chapitre 10. Nouveautés et perspectives thérapeutiques

De nombreux médicaments sont encore à l'étude dans la mucoviscidose du fait de la découverte relativement récente du gène en cause. Deux stratégies thérapeutiques sont

développées en parallèle, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des symptômes et la thérapie génique

Certains traitements sont des médicaments déjà existants, mais dont l'utilisation première n'est pas la mucoviscidose. D'autres sont des médicaments nouveaux, à différents stades d'étude.

Les stades d'étude du médicament

- Etude pré-clinique : elle s'intéresse à la toxicité du futur médicament avec la mesure des doses maximales tolérées. Elles sont effectuées chez l'animal.
- Phase I : les études sont généralement faites sur un petit nombre de volontaires sains. Elles visent à déterminer la sécurité d'emploi de la molécule, de la pharmacocinétique de celle-ci.
- Phase II : elle est généralement subdivisée en deux parties, phase IIa et IIb. La phase IIa vise à déterminer l'efficacité de la molécule tandis que la phase IIb consiste à préciser la dose thérapeutique efficace.
- Phase III : elle permet de comparer l'efficacité du médicament à celle du placebo ou des médicaments déjà existants sur un grand nombre de patients malades.
- Phase IV : elle se déroule après la mise sur le marché du médicament et permet de d'étudier les effets indésirables, la tolérance et l'efficacité du médicament à plus grande échelle et sur une plus longue durée.

I. Thérapie génique

Le principe de la thérapie génique est de remplacer la partie défectueuse du gène par une copie saine du gène. Pour cela il est bien entendu nécessaire de connaître parfaitement le gène en cause et la mutation. La copie saine du gène est introduite par le biais d'un vecteur, viral (celui-ci étant bien sûr dénué de potentiel infectieux) ou synthétique. Des essais sont actuellement menés, majoritairement des essais de phase I. Ces essais visent à étudier le vecteur, le mode d'administration du vecteur (nasal, aérosolisation...), la dose de vecteur nécessaire ainsi que la fréquence d'administration. Les résultats obtenus ne montrent pour le moment pas d'effet thérapeutique clinique. De plus l'expression de CFTR sain n'était que transitoire et l'efficacité du transfert assez faible. En outre, ces études ont permis de montrer que certains vecteurs viraux étaient responsables de réponses immunitaires fortement inflammatoires.¹⁰⁹

II. Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire consiste à utiliser des cellules susceptibles de coloniser les zones où les cellules épithéliales sont défectueuses afin de restaurer la fonction originelle de l'épithélium.

Dans le cas de la mucoviscidose, ces cellules seront transplantées au niveau de l'épithélium bronchique et exprimeront le gène CFTR, permettant ainsi de générer un épithélium bronchique fonctionnel.¹⁰⁹

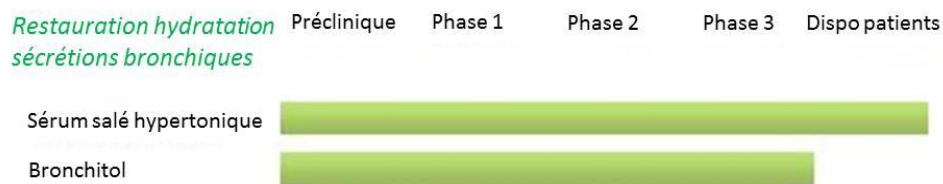
III. Thérapie protéique

La thérapie protéique vise à corriger directement les dysfonctionnements de la protéine CFTR avec des molécules soit déjà existantes soit nouvellement synthétisées. Elles sont obtenues soit par méthode de drug-design soit par screening. On dénombre deux types de molécules : les correcteurs qui visent à rendre la protéine fonctionnelle et les potentiateurs qui ont pour but de stimuler l'activité résiduelle de la protéine.¹⁰⁹

IV. Amélioration des traitements pulmonaires

Il existe au niveau respiratoire de nouveaux médicaments indiqués dans la mucoviscidose. Ceux-ci joueront un rôle dans l'hydratation des sécrétions, l'inflammation, les infections...

1. L'hydratation des sécrétions



110

Parmi les médicaments ayant un rôle sur l'hydratation des sécrétions, il existe un nouveau médicament, bientôt disponible le Bronchitol®. Le sérum salé hypertonique, qui n'est pas un nouveau médicament, est utilisable chez les patients depuis quelques années, mais nécessite des études complémentaires pour juger de son efficacité réelle.

Le Bronchitol®

Le bronchitol® est une poudre à inhaler composée de mannitol. Le Bronchitol® devrait être disponible courant 2013 sous la forme de gélules de 40mg de mannitol, à inhaler avec un inhalateur. Cette forme a pour avantage de ne nécessiter que peu de temps pour son

administration, ce qui permet d'améliorer l'observance. Le mannitol aura un rôle osmotique en attirant l'eau au niveau des sécrétions bronchiques. Il a donc pour but d'augmenter la clairance mucociliaire déficiente dans la mucoviscidose.

Les études ont montré une diminution des épisodes infectieux chez les patients ayant reçu un traitement par Bronchitol® pendant 6 mois. Il pourrait être utilisé en complément du Pulmozyme® pour obtenir une synergie d'action, ou en alternative au Pulmozyme® chez les patients non répondeurs.¹¹¹

2. Anti-infectieux



A. Aztréonam inhalé (Cayston®)

Il s'agit d'un antibiotique très fréquent dans la mucoviscidose, mais jusqu'alors utilisé uniquement par voie injectable. Cet antibiotique est utilisable dans les infections à *Pseudomonas Aeruginosa* existe actuellement sous forme d'aztréonam arginine, rendant son utilisation en inhalation (hors AMM) délicate compte tenu des risques d'inflammation pulmonaire. La forme pour nébulisation, aztréonam lysine permet en outre d'éviter ce phénomène inflammatoire.¹¹² Les études menées avant la commercialisation ont montré une bonne tolérance et une bonne efficacité du traitement. Une étude s'étendant sur 18 mois, avec des alternances de 28 jours avec et sans traitement, montre une amélioration de la qualité de vie après 18 mois de traitement ainsi qu'une reprise de poids sur cette même période. Les effets bénéfiques à court terme s'estompaient cependant au cours des périodes sans traitement.

B. Tobramycine poudre inhalée (TOBI Podhaler®)

Cet aminoside conserve les mêmes indications que celle de la forme pour nébulisation, mais sa nouvelle galénique facilite son observance. En effet, la forme poudre pour inhalation permet une prise rapide et moins contraignante que la nébulisation. Nombreux sont les patients découragés par le temps que demande le traitement de la mucoviscidose, et certains parmi eux abandonnent leur traitement. Il est donc intéressant d'avoir une nouvelle

forme plus pratique à utiliser ainsi qu'à transporter, et permettant un « gain de temps » dans ce type de maladie où les traitements sont généralement lourds et chronophages.

Un autre avantage de ce nouveau traitement est sa conservation, en effet, il n'est pas nécessaire de le conserver au réfrigérateur contrairement au TOBI®. Il faudra cependant mentionner au patient de changer l'inhalateur toutes les semaines.

Les études ont montré un dépôt pulmonaire identique avec 112 mg de TIP (Tobramycin Inhalation Powder) et 300 mg de TIS (Tobramycin Inhalation Solution) tout en gardant la même efficacité.¹¹³

C. Lévofloxacine inhalée (MP-376 / Aeroquin®)

Des études ont démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi de la lévofloxacine inhalée en comparaison avec les placebos. Le MP-376 réduisait significativement la présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans les crachats. Dans ces mêmes études, une diminution de la nécessité des traitements antibiotiques par voie orale ou par voie inhalée a été mise en évidence. De même, une amélioration de la fonction respiratoire a été montrée. Ce médicament, actuellement en phase 3 dans les essais, a pour avantage une forte diminution des risques d'effets systémiques. Cependant, quelques effets indésirables ont été relevés et un de ces effets aderses retient d'avantage l'attention, il s'agit de problèmes de goût bien souvent bénins chez 40% des patients de l'étude. De plus, certains patients se sont plaints de toux, mais celle-ci était transitoire.

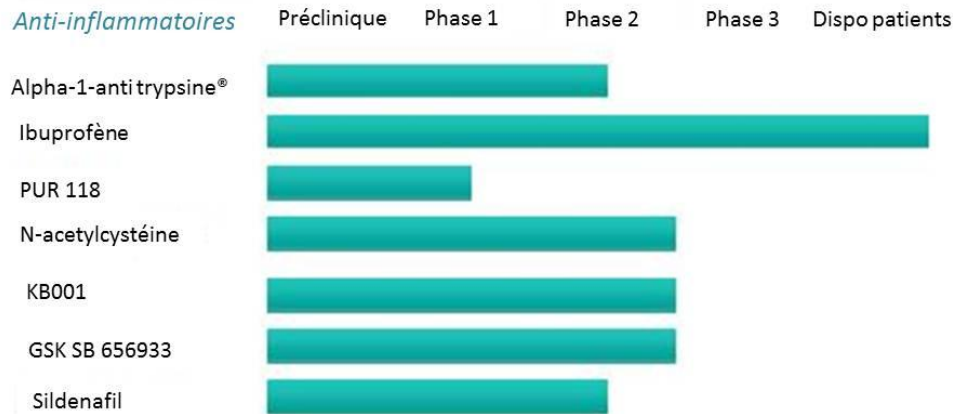
D. Ciprofloxacine inhalée (Ciprofloxacine Pulmosphere)

Les résultats des études montrent que le traitement est bien toléré, avec une exposition systémique minimale. Les essais de phase 3 ne sont pas encore débutés.

E. L'Arikace®

Ce médicament correspond à de l'amikacine sous forme liposomale. Cette forme est destinée à être nébulisée. Ce médicament cible les mycobactéries non tuberculeuses résistantes aux autres traitements antibiotiques. Les essais de phase 3 sont en cours pour déterminer son efficacité et sa tolérance.

3. Anti-inflammatoires



En raison de la place qu'à l'inflammation dans la physiopathologie, il conviendra de parler de cette part du traitement encore peu utilisée en France, probablement à cause des nombreux effets indésirables des médicaments disponibles pour le moment.

A. L'alpha-1-antitrypsine

On remarque dans la mucoviscidose que malgré un taux normal d'alpha-1antitrypsine, les taux de protéase restent élevés. De ce fait, la dégradation des tissus par les protéases est plus importante chez les sujets atteints de mucoviscidose que chez les sujets sains. Par conséquent, l'alpha-1-antitrypsine en tant que médicament à fait l'objet d'études dans la mucoviscidose et s'est révélée active à court terme.

B. Le PUR 118

Le PUR 118 correspond à une poudre inhalée d'iCALM, une combinaison de cations qui agiraient sur l'inflammation, l'hydratation du mucus, la défense anti-microbienne de l'arbre respiratoire.

C. La N-Acétylcystéine

Dans la mucoviscidose il existe un déséquilibre entre les anti-oxydants et les oxydants libérés lors de l'inflammation. Ces oxydants participent eux aussi à l'inflammation. C'est pourquoi de récentes études ont été menées sur l'effet de l'acétylcystéine au niveau de l'élastase et de l'inflammation. Une diminution de l'activité de l'élastase ainsi qu'une baisse du taux de neutrophiles et d'IL-8 ont été observés. Cependant les études étant menées sur des courtes périodes, cela n'a pas permis d'obtenir d'informations sur l'influence sur les EFR.

D. Le KB001

Il s'agit de fragments d'anticorps contre le système PcrV de *Pseudomonas aeruginosa*, un système essentiel dans la cytotoxicité de la bactérie. Pour l'instant, les études montrent une plus faible proportion de patients avec *Pseudomonas aeruginosa* dans le groupe traité par KB001. Le KB001 pourrait potentiellement limiter l'inflammation due à *Pseudomonas aeruginosa*.¹¹⁴

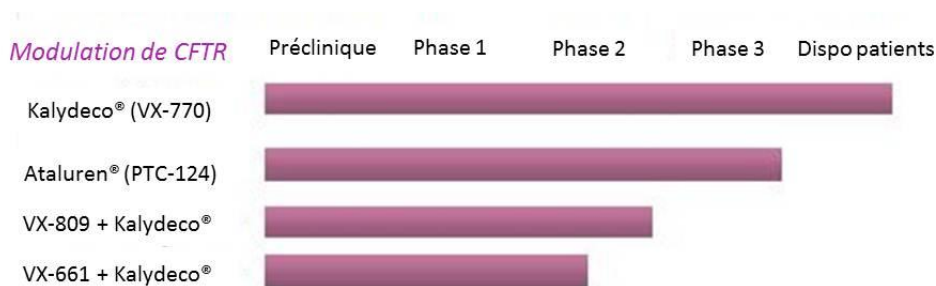
E. Le SB 65693

Ce médicament encore à l'étude cible le récepteur CXCR2, qui est un récepteur aux interleukines, intervenant dans l'inflammation médiée par les polynucléaires neutrophiles. Les premières études chez des patients sains ont montré une efficacité et une bonne tolérance.¹¹⁵

F. Le sildénafil et les autres inhibiteurs de PDE5

Il s'agit d'une molécule déjà connue et utilisée depuis quelques années dans les troubles de l'érection et plus récemment dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Dernièrement, des études sur des cellules épithéliales nasales portant la mutation F508del ont montré qu'une incubation en présence de sildénafil permettait une migration de la protéine CFTR au pôle apical de la cellule.¹¹⁶ Des études plus récentes ont mis en avant une rupture du cercle vicieux de l'inflammation bronchique avec l'utilisation d'un autre inhibiteur de PDE5, le vardénafil¹¹⁷.

4. Modulation de CFTR



A. Le Kalydeco® (ivacaftor)

Ce médicament est indiqué chez les patients de 6 ans ou plus, porteurs d'au moins une mutation G551D du gène CFTR. L'ivacaftor agit en augmentant l'ouverture du canal CFTR, favorisant ainsi le passage des ions chlorés dans le milieu extracellulaire. Il a été démontré avec ce traitement une amélioration de la capacité respiratoire par rapport au placebo. De même, en agissant sur les canaux CFTR des glandes sudoripares, il permet une diminution importante des concentrations en ion chlore dans la sueur. L'ivacaftor agit comme un potentialisateur, c'est-à-dire qu'il stimule la fonction résiduelle de la protéine lorsqu'elle est correctement localisée dans la membrane.

Il s'administre chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, en deux prises par jour, de 150mg. Il est influencé par les inhibiteurs du CYP3A4, d'où la nécessité d'une diminution de la fréquence d'administration de l'ivacaftor (150mg deux fois par semaine) en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4. Les effets indésirables les plus fréquents seront d'ordre digestif.^{118,119}

B. L'Ataluren® (PTC-124)

Il a été constaté que l'Ataluren® permettait une induction de la production d'une protéine CFTR fonctionnelle chez les patients présentant une mutation non-sens. Ce médicament permet aux ribosomes de continuer la lecture de l'ARNm au niveau des codons stops prématurés (translecture). De ce fait, la protéine finale n'est plus tronquée et devient donc fonctionnelle.¹²⁰⁻¹²²

C. La gentamicine

Des essais sont en cours pour étudier l'efficacité du phénomène de translecture induit par la gentamicine.

D. Le lumacaftor (VX-809)

Le lumacaftor est quant à lui un correcteur, c'est-à-dire qu'il a pour but de permettre à une quantité suffisante de protéine CFTR mutée de rejoindre la membrane apicale. Il était donc intéressant d'étudier l'association du lumacaftor avec l'ivacaftor dans le but d'amener la protéine jusqu'à la membrane et la rendre fonctionnelle.^{119,122-124}

E. Le VX-661

Cette molécule est proche du lumacaftor et est actuellement étudiée seule et en association avec l'ivacaftor.¹²⁵

V. Amélioration de l'état nutritionnel



Liprotamase (ALTU-135)

Il s'agit d'enzymes permettant la digestion du bol alimentaire, transformant les triglycérides en acides gras libres, les protéines en petits peptides et en acides aminés et les glucides en

sucre plus simple. Il n'y a pas de passage systémique des enzymes du médicament. Les études de phase III sont en cours.¹²⁶

Partie 3. L'éducation thérapeutique du patient et rôle du pharmacien

Chapitre 1. Définition

Selon la définition donnée en 1998 par l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'éducation thérapeutique « c'est former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. C'est un processus continu, intégré dans les soins médicaux et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et de support psychosocial concernant :

- le traitement prescrit
- les soins
- l'hospitalisation
- les autres institutions de soins concernées
- les comportements de santé et de maladie

Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, à faire coopérer le patient avec les soignants, à vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. »

L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie

L'éducation thérapeutique est destinée aux patients atteints de maladies chroniques, ce qui est tout à fait le cas de la mucoviscidose.

Il ne faut cependant pas confondre l'éducation thérapeutique du patient et l'information médicale. Effectivement, l'information médicale n'est généralement qu'une information passive du patient, sans prendre en compte le rapport qu'a le patient avec sa maladie. L'éducation thérapeutique du patient, quant à elle, implique le patient dans sa relation avec la maladie, elle le rend acteur de sa santé, ce qui optimise l'apprentissage de celui-ci. En finalité, l'éducation thérapeutique devra permettre au patient d'appliquer sur lui-même les soins dont il a besoin, de manière sûre et adaptée.

L'éducation thérapeutique devra prendre en compte l'évolution de la maladie, le mode de vie du patient, au processus d'adaptation du patient aux informations qui lui sont données.

Chapitre 2. Les étapes de l'éducation thérapeutique

I. Diagnostic d'éducation

La première étape de l'éducation thérapeutique correspond au diagnostic éducatif. Il s'agit de recueillir les informations sur le patient et sa maladie, sur sa personnalité, sa capacité d'apprentissage et d'adaptation, son mode de vie mais aussi ses attentes, ses connaissances et ses besoins par rapport à sa maladie. Il sera conseillé d'utiliser des questions ouvertes, permettant ainsi de laisser au patient un espace de parole.

Il sera intéressant de repérer chez le patient les facteurs qui vont freiner ou favoriser l'apprentissage de sa maladie ainsi que l'application de ses traitements. Cela permettra de faire le point sur les capacités du patient ainsi que de son entourage, à s'engager pour se soigner et apprendre sa maladie.

Le soignant en charge du diagnostic se devra d'évaluer les connaissances du patient à propos de sa maladie et la manière dont il résout, dans sa vie quotidienne, ses problèmes de santé. Cela aura pour but d'identifier ce que le patient aura à apprendre ou réapprendre.

Pour simplifier, l'éducateur devra se poser les questions suivantes : « qu'est-ce qu'il a ? », « qu'est-ce qu'il fait ? », « qu'est-ce qu'il sait ? », « qui est-il ? », « quel est son projet ? »

L'identification du projet du patient va aider à renforcer sa motivation à apprendre, en donnant du sens à l'expérience d'apprentissage.

Ce diagnostic éducatif correspondra à une première séance, de l'ordre d'une quarantaine de minutes.^{127,128}

II. Définition des compétences à acquérir

Il faut choisir avec le patient les compétences à développer en tenant compte de la stratégie thérapeutique ainsi que le projet et les priorités du patient. Il sera nécessaire de voir avec le patient s'il faut envisager l'apprentissage des compétences dites de sécurité.

Le soignant devra définir un programme personnalisé avec le patient, en décidant quelles seront les priorités d'apprentissage. Ils planifieront ensemble la mise en œuvre des séances et détermineront s'il doit s'agir de séances collectives ou individuelles ou les deux. Le patient ayant fait part de ses intérêts et priorités, sera semble-t-il plus motivé, car il sentira que son avis est pris en compte.

Ces choix devront être communiqués aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.^{129,130}

III. La séance d'éducation thérapeutique

Il n'y a pas de consensus pour la réalisation des séances, à savoir la personne qui les réalisera, leur durée, la fréquence, le lieu ou encore le support. Le choix reste libre pour l'équipe de soin, du moment que cela reste cohérent avec le projet, l'âge et les capacités d'apprentissage du patient.

Pour cela, une sélection des contenus devra être effectuée, en accord avec le projet et les particularités du patient. Le programme ainsi déterminé sera étalé sur plusieurs séances dont le contenu et la durée seront variable, en tenant compte de la complexité des compétences à faire acquérir. Il pourra aussi être intéressant de choisir s'il doit s'agir de séances collectives ou individuelles.

Il sera nécessaire d'avoir en tête que le rythme d'apprentissage va être variable en fonction de l'âge, de la langue maternelle et de l'investissement du patient dans le projet.

Il sera important de rendre les séances ludiques pour susciter un intérêt de la part du patient et ne pas tomber dans une éducation trop scolaire. Le partage d'expérience et le soutien mutuel lors des séances collectives, ont aussi montré un intérêt dans l'éducation thérapeutique.

Les séances seront adaptées dans leur forme, à la compétence à acquérir. Par exemple, s'il s'agit de compétences cognitives comme « repérer, analyser, faire face, résoudre un problème », il sera préférable d'utiliser des supports visuels, des schémas ou des situations à résoudre. De même, s'il s'agit de compétences telles que « pratiquer, faire », on optera plutôt pour des techniques de manipulation et démonstration.^{129,131}

IV. Évaluation de l'éducation thérapeutique

Cette évaluation est de plus en plus pratiquée par les éducateurs, car elle a montré son intérêt dans l'éducation thérapeutique. En effet, elle a pour but d'évaluer les compétences acquises par le patient, l'adaptation de celui-ci à sa maladie suite aux séances. Elle a aussi pour rôle de laisser au patient la possibilité de donner son point de vue sur les séances, leur organisation et leur contenu.

Cette évaluation des séances par le patient permettra à l'équipe en charge de l'éducation thérapeutique de repérer les points prioritaires, les points à renforcer et ainsi de modifier si nécessaire le contenu des séances pour coller au mieux aux besoins des patients. De plus une évaluation en fin de séance pourra être considérée comme un complément au diagnostic éducatif effectué avant les séances et permettra parfois de proposer des sujets d'éducation supplémentaires.

Chapitre 3. Les participants

I. Les éducateurs

Il s'agira en général de professionnels de santé comme les kinésithérapeutes, infirmiers, médecins, d'aides-soignants, parfois des pharmaciens mais il peut aussi s'agir de psychologues, d'assistantes sociales, de diététiciennes. Selon le thème de la séance, les éducateurs impliqués seront différents. Il pourra être intéressant d'avoir la participation de plusieurs professionnels différents, de façon coordonnée au fur et à mesure des séances d'éducation.

Les professionnels de santé peuvent être impliqués à plusieurs niveaux : tout d'abord ils peuvent avoir pour rôle, l'information initiale du patient sur la possibilité de profiter de l'éducation thérapeutique. Ensuite, il sera impliqué dans la mise en œuvre de l'éducation thérapeutique du patient puis dans le suivi du patient et le maintien des connaissances après l'éducation thérapeutique.

II. Le patient et son entourage

Il est bien sûr essentiel que le patient participe aux séances, car il est bien entendu l'acteur principal de sa prise en charge et rien ne peut se faire sans lui. Cependant, il peut aussi y avoir la participation de l'entourage, notamment s'il s'agit d'un enfant. En effet, chez l'enfant en bas âge, les parents sont au premier plan en ce qui concerne la prise en charge de la maladie de leur enfant au quotidien. De plus, l'entourage reste parfois un moteur et un soutien dans l'éducation thérapeutique lorsque le patient grandit. C'est pourquoi il sera important de proposer des séances adaptées aux parents ou aux parents et au patient.

Chapitre 4. Les compétences

I. Compétences du sujet adulte (patients adultes ou parents d'enfants dépistés)

Avant 2003, très peu de documents ont été publiés pour savoir quelles étaient les compétences à acquérir dans la mucoviscidose. C'est pourquoi un groupe de professionnels de santé ainsi qu'un patient et des parents, se sont réunis pour déterminer quelles étaient les compétences nécessaires pour le patient et sa famille, pour gérer au mieux sa maladie. Suite à cela deux documents ont été publiés : un guide aidant à l'entretien pour le diagnostic éducatif et un document faisant figurer en face de chaque compétence transversale des objectifs d'apprentissage.

Les compétences transversales sont les suivantes :

- Faire connaître ses besoins
- Comprendre, s'expliquer
- Repérer, analyser, mesurer
- Faire face, décider
- Résoudre un problème
- Pratiquer, faire
- Adapter, réajuster
- Utiliser les ressources personnelles et de l'environnement, faire valoir ses droits
- Développer des capacités réflexives, créatives et d'autoévaluation

Les objectifs d'apprentissage associés seront regroupés en différentes catégories selon le sujet à aborder : respiration, nutrition, génétique et désir d'enfant.

Le but de ces documents est d'aider les éducateurs à mieux structurer le programme d'éducation qu'ils vont apporter aux patients et à mieux se l'approprier.^{127,132}

II. Compétence de l'enfant-patient

Les compétences transversales et les catégories principales (respiration, nutrition, génétique) restent les mêmes chez l'enfant, le contenu et la façon d'apporter les informations seront eux différents. Les contenus et la forme des séances, qu'elles soient individuelles ou collectives, seront bien entendu adaptés à l'âge du patient ou plus précisément à sa situation dans le parcours scolaire déterminé par l'éducation nationale, ainsi qu'à sa capacité de concentration et à son projet. Pour capter d'avantage l'attention de l'enfant on pourra conseiller des activités courtes, ludiques, variées et interactives.

Cette éducation de l'enfant-patient va lui permettre de mieux comprendre sa maladie, le pourquoi de ses traitements ainsi que la nécessité des soins quotidiens. En impliquant l'enfant jeune dans la démarche de soins en lui consacrant des temps spécifiques pour l'éducation thérapeutique et d'autant plus sans la présence de ses parents.¹³³

Chapitre 5. Conducteurs

Les conducteurs sont des documents rédigés par les éducateurs. Ils ont pour but de préciser ce que fait le soignant dans son animation en parallèle de ce que fait le patient fait pour apprendre et cela en tenant compte du référentiel de compétence et des objectifs d'éducation.¹³⁴ Il décompose la séance en fonction des activités, et décrit précisément chaque partie, par sa durée, les questions que doit poser l'éducateur ainsi que le mode d'évaluation. Il mentionne aussi le public visé, le type de séance (individuelle ou collective), le nombre et la qualification du ou des éducateur(s) et enfin le matériel à prévoir.

Chapitre 6. Exemple de mise en œuvre au CHRU de Lille en pneumologie adulte

I. Les cartes Jules

Réalisées principalement par l'assistante sociale des CRCM adulte et pédiatrique de Lille et la coordinatrice administratif du réseau mucoviscidose Nord-Pas-de-Calais. Le but de cet outil d'éducation thérapeutique est de faciliter l'autonomie des patients atteints de mucoviscidose, c'est-à-dire de limiter leur dépendance. Par cette idée de faciliter l'autonomie du patient, on espère une amélioration de la qualité de vie au quotidien des patients atteints de mucoviscidose. Les cartes Jules répondent bien entendu au référentiel de compétences, elles traitent « faire valoir ses droits ». Ainsi, l'objectif annoncé pour cette séance d'éducation thérapeutique est le suivant « Connaitre ses droits et les aides sociales permettant de prendre son indépendance ».

La séance comporte trois temps, les cartes Jules, un mot croisé reprenant les définitions vues avec les cartes et la remise d'un dépliant rassemblant l'ensemble des informations.

Tout d'abord les cartes Jules comprennent d'un côté des problématiques, le patient lit la carte et propose une solution. Il peut ensuite lire la réponse au dos de la carte et discute avec l'éducateur. Vient ensuite le temps du mot croisé : les définitions correspondent à ce qui a été vu précédemment avec les cartes, ce qui permet de vérifier les connaissances acquises et d'augmenter les chances de mémorisation. L'éducateur termine par quelques questions pour évaluer les informations acquises et connaître les impressions du patient sur la séance. Il remet ensuite un dépliant reprenant les informations délivrées pendant la séance.

II. Outil « Aérosols et sprays »

Il s'agit ici d'un outil réalisé lors de mon stage hospitalier dans le service de pneumologie, avec l'aide du personnel du CRCM de Lille. En effet, les objectifs de l'outil étant « Connaitre et gérer ses aérosols et sprays (mode d'action, place vis-à-vis de la kiné, mode de réalisation, entretien des appareils) », il me semblait intéressant de participer à sa réalisation. La séance pourra être soit individuelle soit collective et s'articulera en cinq parties.

La première partie consiste à évaluer les connaissances précises du patient sur le sujet, en lui posant la question « Pourquoi vous donne-t-on des traitements inhalés, sous quelle forme vous les donne-t-on ? » La question étant ouverte, cela permet de ne pas cloisonner les différents traitements et de ne pas influencer la réponse du patient avec les intitulés des questions. L'éducateur note les réponses et corrige ou réajuste si nécessaire.

La deuxième partie consiste en un tableau à trois colonnes comprenant respectivement : le nom des médicaments aérosols ou sprays, la classe thérapeutique et le mode d'action, le mode de prise. Le patient aura pour consigne de relier chaque médicament à sa classe thérapeutique et mode d'action. Il sera ensuite demandé de relier les quatre modes d'action aux modes de prise. Dans la colonne des modes de prise certaines réponses sont présentes pour voir si le patient prend des risques en modifiant lui-même les posologies de ses traitements. (Annexe 5)

La troisième partie a pour objectif d'apprendre au patient ou de s'assurer qu'il maîtrise les gestes utiles pour bien réaliser un aérosol ou utiliser un spray. Tout d'abord, le patient choisit la façon dont il souhaite que se déroule cette partie : soit le patient découvre/essaye par lui-même, soit l'éducateur commence par faire la démonstration. Dans le premier cas, l'éducateur observe la réalisation du geste par le patient à l'aide de la fiche technique puis la commente, complète et réajuste. Le patient repartira avec cette fiche technique.

La quatrième partie de la séance vise à transmettre au patient les bons gestes pour l'entretien et le nettoyage des sprays et des aérosols. Il s'agit alors d'un échange entre le ou les patients et l'éducateur, en laissant parler le patient avant l'éducateur. Ici aussi, une fiche récapitulative sera remise au patient.

La dernière partie va permettre d'évaluer ce que le patient a retenu et compris lors de la séance d'éducation thérapeutique. Il sera intéressant de demander au patient durant cet échange, d'évaluer lui aussi la séance pour pouvoir parfaire le contenu, les explications, le support...

III. Outil « Bactéries, ECBC et antibiotiques »

Ce projet est en cours au niveau du CRCM adulte de Lille, sa mise en place devrait se faire par la kinésithérapeute et les infirmières du centre. Il s'agit pour l'instant d'une ébauche demandant à être travaillée et adaptée aux critères des séances d'éducation thérapeutique.

Le but de ce projet est de donner au patient les connaissances nécessaires à propos des principales bactéries pathogènes dans la mucoviscidose, les règles d'hygiène pour diminuer le risque de contamination, les traitements associés ainsi que quelques généralités sur les ECBC (Examens Cyto-Bactériologiques des Crachats). La séance aura pour support un livret, remis dès le début au patient. (Annexe 6)

La séance débute par une série de questions auxquelles on demande au patient de répondre pour évaluer ses connaissances sur ce thème. Cela permettra de cibler les sujets à approfondir et ceux à survoler. Il s'agira alors d'un échange interactif entre le patient et l'éducateur. Le soignant marque les réponses du patient sur le livret. Certaines questions concernent les ECBC, on demandera alors au patient de montrer son dernier ECBC pour l'impliquer d'avantage dans le projet d'éducation.

Le livret contient les réponses aux questions et permet aussi d'approfondir les connaissances chez certains patients demandeurs d'informations. Parmi celles-ci, on trouve quelques recommandations pour limiter le risque de contamination par *Pseudomonas aeruginosa* ou par *Staphylococcus aureus*, des informations sur les signes d'exacerbation et la conduite à tenir, sur le choix des antibiotiques par le médecin... En fonction des réponses données par le patient, aux questions préalables, le soignant choisira les points à reprendre avec le patient. Le patient restitue au fur et à mesure les informations qu'il a comprises. Le patient repartira ensuite avec le livret.

Chapitre 7. Les difficultés rencontrées

La réalisation des séances d'éducation thérapeutique, tant dans leur préparation que dans leur application demande un temps considérable. En effet, la préparation d'une séance, comprend plusieurs éléments extrêmement chronophages. Tout d'abord, rassembler les informations nécessaires au contenu de la séance demande un certain temps, d'autant plus lorsque l'éducateur en charge de la préparation de la séance possède des connaissances partielles sur le sujet. En effet, il est parfois difficile chez les éducateurs d'avoir accès aux informations nécessaires pour l'écriture du contenu de la séance. Ensuite il s'agit de trouver un support qui sera adapté à la fois à l'âge du patient et au contenu, cela demande bien souvent des modifications et de la réflexion. En plus de cela il faudra choisir un support qui soit suffisamment attractif tout en restant réalisable techniquement et financièrement.

Il faut aussi avoir en tête que certains patients ne sont pas toujours demandeurs ou n'y accordent pas suffisamment d'intérêt, ce qui peut être un frein pour l'éducation thérapeutique du patient.

Pour ma part, un manque de formation et de connaissance à propos de l'éducation thérapeutique m'ont freiné dans la préparation des séances, la réalisation des supports et des conducteurs.

Un autre frein peut être que dans certaines équipes, des soignants estiment l'information faite lors des consultations suffisante. Il est bon d'avoir en tête qu'une délégation de rôle aux infirmiers, kinésithérapeutes et diététiciens ainsi qu'à du personnel n'ayant pas nécessairement d'expérience en matière d'éducation thérapeutique par certains médecins est aussi un frein au développement de l'éducation thérapeutique.

Chapitre 8. Quelques exemples d'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose

Chaque CRCM a la possibilité de créer ses séances d'éducation thérapeutique et peut par la suite les proposer aux autres centres par l'intermédiaire du site du CRCM de Nantes par exemple. On peut citer quelques exemples de réalisations que l'on peut retrouver sur ce

site : les cartes situation Clovis ou les cartes situation Charlotte, qui permettent d'apprendre et de reconnaître quels sont les signes d'exacerbation et la conduite à tenir dans ce cas, le planning du souffle dont le but est d'éduquer le patient sur l'indication des médicaments à inhaler ainsi que leurs horaires de prise. On peut aussi trouver dans les projets d'éducation thérapeutique mis en place, un imagier pour les jeunes patients, traitant du pyocyanique. D'autres sujets ont été traités comme les situations d'urgence, la déshydratation et les moyens de l'éviter, les aliments riches en graisses et les enzymes pancréatiques, les aliments contenant des glucides ainsi que les types de glucides. D'autres domaines comme la génétique ont aussi fait l'objet de réalisations.

Chapitre 9. Le pharmacien dans l'éducation thérapeutique de la mucoviscidose

Selon mon expérience, dans la mucoviscidose, le pharmacien a encore peu de rôles à jouer car le nombre de patients atteints, par pharmacie reste peu important. En outre, l'éducation thérapeutique se déroule pour le moment principalement à l'hôpital, de ce fait, le pharmacien officinal, tout comme de nombreux médecins généralistes, n'a pour l'instant pas encore de missions définies dans ce domaine. De plus, la maladie étant très souvent diagnostiquée dès le plus jeune âge, les patients connaissent bien leur maladie, voire parfois mieux que certains professionnels de santé. Cependant, à l'avenir, le corps médical pourra impliquer les pharmaciens dans cette démarche d'éducation thérapeutique, dans l'optique de développer un réseau de soins, en coordination peut-être avec les associations de malades, les médecins traitants, les infirmiers et kinésithérapeutes libéraux. Toutefois, il est fort probable que l'éducation thérapeutique se développe en priorité dans d'autres maladies chroniques, plus répandues dans la population. Pour le moment, le pharmacien a néanmoins un rôle dans les conseils d'utilisation des médicaments, du matériel d'aérosolthérapie ainsi que dans les gestes de la vie quotidienne.

Chapitre 10. Rôle du pharmacien

I. Repérer les interactions

1. Les antibiotiques

Il sera intéressant pour le pharmacien, de toujours garder en tête les médicaments à marge thérapeutique étroite. Parmi ceux-ci, on retrouve principalement dans la mucoviscidose les médicaments anti-rejet donnés en post-greffe et les pilules oestroprogestatives. Quelques antibiotiques pourront être à l'origine d'interactions avec ceux-ci.

Par exemple, l'association de l'acide fusidique ou de l'azithromycine avec la ciclosporine, peut induire une augmentation des concentrations de cette dernière et augmenter ses effets

indésirables. Il en sera de même pour la pristinamycine, avec de nombreux immunosuppresseurs.

La rifampicine et le cotrimoxazole ont quant à eux l'effet contraire, ils sont susceptibles de diminuer les concentrations de ciclosporine, le risque étant le rejet du greffon. La rifampicine par son fort effet inducteur enzymatique sera responsable de nombreuses interactions avec la classe des immunosuppresseurs.

Dans un autre registre, il sera prudent de faire surveiller la kaliémie du patient en cas d'association de Bactrim au tacrolimus ou à la ciclosporine, car ces trois médicaments sont hyperkaliémiants.

Au vu de ces nombreuses interactions avec les immunosuppresseurs, on voit bien l'intérêt de préciser au patient greffé de toujours rappeler la prise d'un traitement anti rejet au prescripteur et au pharmacien.

Un autre point important est à surveiller, il s'agit de l'association de médicaments néphrotoxiques, principalement lors d'une cure antibiotique par aminosides. On retiendra quelques antibiotiques potentiellement néphrotoxiques utilisés dans la mucoviscidose :

- La cefalexine (Cefacet®/Keforal®)
- La ceftazidime (Fortum®)
- La vancomycine
- Les aminosides

La surveillance de la fonction rénale sera de mise dans le cas d'une antibiothérapie par aminosides ou d'une association d'un aminoside et d'un autre médicament néphrotoxique.

Divers

On notera parmi les multiples interactions possibles avec la rifampicine, une diminution probable de l'efficacité des contraceptifs oraux estroprogestatifs d'où l'importance de prévenir la patiente d'associer un autre type de contraception durant le cycle et le suivant, même si la fertilité chez les patientes atteintes de mucoviscidose peut être diminuée.

L'administration concomitante de rifampicine avec les antifongiques, pourra aussi être une source d'interactions. En effet, la rifampicine pourra diminuer les concentrations sériques des antifongiques par induction du métabolisme hépatique et les antifongiques pourront diminuer l'absorption de la rifampicine.

2. Les antifongiques

Il s'agit ici principalement de l'itraconazole (Sporanox®) et du voriconazole (VFend®), des antifongiques azolés. Ceux-ci sont fréquemment source d'interactions de par leur forte

action sur les cytochromes P450. Par exemple, le voriconazole induit une augmentation des concentrations de sirolimus ou des dérivés de l'ergot de seigle s'ils sont pris avec ce dernier. De même la ciclosporine pourra voir ses concentrations augmentées par l'administration simultanée de ces antifongiques.

Il sera bon de garder en tête qu'il existe des interactions entre la rifampicine et de nombreux azolés. En effet, l'administration simultanée de ces deux médicaments peut diminuer les concentrations de l'antifongique. Dans le même sens, l'absorption de l'itraconazole est fortement influencée par le pH gastrique, d'où une possible interaction avec les anti-acides comme les anti-H₂ et les inhibiteurs de la pompe à protons.

3. Les traitements anti-rejet

Pour de nombreux médicaments anti-rejet, les interactions sont nombreuses et résultent parfois de l'association de deux immunosuppresseurs ou d'un immunosuppresseur avec un traitement adjuvant tel que les antibiotiques ou les antiviraux nécessaires pour minimiser les risques infectieux induits par l'immunosuppression.

A. Ciclosporine

Chez un patient présentant un traitement par ciclosporine, il sera nécessaire d'être attentif à tous les traitements prescrits en dehors de l'ordonnance de l'immunosuppresseur. En effet, deux types de médicaments sont à repérer : les médicaments modifiant les concentrations plasmatiques de ciclosporine et les médicaments néphrotoxiques. On a déjà vu précédemment que de nombreux antibiotiques présentaient des interactions pharmacocinétiques avec la ciclosporine, il en était de même avec les antifongiques. Pour ce qui est des interactions avec les médicaments néphrotoxiques, là aussi les antibiotiques sont nombreux, mais il ne faut pas oublier les produits de contraste iodés et l'association avec le tacrolimus.

B. Tacrolimus

Les médicaments pouvant principalement interférer avec le tacrolimus sont les antifongiques azolés et les médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques. En effet, le tacrolimus est fortement lié aux protéines plasmatiques et la prise de ces médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques augmente la fraction libre de tacrolimus. Parmi ces médicaments on retrouve les AINS et les antidiabétiques oraux. Les prokinétiques et les anti-acides peuvent aussi avoir des effets sur l'absorption du tacrolimus. C'est pourquoi il est nécessaire d'être vigilant lors de la délivrance d'ordonnances n'émanant pas du spécialiste ayant prescrit l'immunosuppresseur.

C. Mycophénolate mofétil

La prise d'anti-acides a montré une diminution de l'exposition globale au mycophénolate mofétil. La prise de ciprofloxacine et de l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être responsable d'une diminution de 50% des concentrations résiduelles de mycophénolate. Cependant, les effets tendraient à diminuer avec la prise en continu de l'antibiotique et à cesser dans les jours suivant son arrêt. La diminution des concentrations résiduelles n'aurait *a priori* pas d'influence sur l'exposition globale au mycophénolate, mais une surveillance peut être nécessaire.

D. Sirolimus

L'administration simultanée de voriconazole ou de ciclosporine et de sirolimus peut induire une augmentation des concentrations du sirolimus. A noter que la prise de sirolimus et de ciclosporine n'a pas de sens au long terme et n'est pas recommandée au-delà de trois mois. La rifampicine et le jus de pamplemousse modifient eux aussi les concentrations de sirolimus, à savoir que la rifampicine diminue les concentrations et que le jus de pamplemousse a l'effet inverse. De plus la néphrotoxicité peut en être augmentée.

E. Évérolimus

De la même façon, l'association de ciclosporine ou d'antifongiques azolés et d'évérolimus augmente les concentrations de l'immunosuppresseur. La rifampicine, peut diminuer les concentrations d'évérolimus. La prise concomitante de ciclosporine et d'évérolimus pourra induire une augmentation des concentrations d'évérolimus et comme pour le sirolimus, une augmentation de la néphrotoxicité.

4. Les nouveaux traitements : Kalydeco®

En cas d'administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, les posologies seront modifiées. En effet, avec les antifongiques azolés, la posologie passe de 150mg deux fois par jour à 150mg deux fois par semaine. La consommation de pamplemousse et d'orange amère doit être évitée lors de ce traitement. L'utilisation concomitante de rifampicine et d'ivacaftor peut diminuer les concentrations de ce dernier, et l'efficacité peut s'en voir diminuée.

II. Les conseils que peut apporter le pharmacien

1. La prise des médicaments

A. Antibiotiques

a. Généralités

Dans le cas de prescriptions principalement faites par le médecin traitant, qui n'a parfois pas un dossier suffisamment complet sur le patient, on conseillera au pharmacien de poser la question au patient ou aux parents, si celui-ci présente des allergies à l'antibiotique prescrit.

On pourra aussi conseiller au pharmacien de tenir à jour une liste au nom du patient, des antibiotiques auxquels il est allergique.

Pour chaque antibiothérapie prescrite, le pharmacien se devra de rappeler au patient qu'elle doit être effectuée jusqu'au bout de la durée prescrite et ne pas arrêter dès que les symptômes s'améliorent.

Quelques autres règles sont à suivre pour l'utilisation des antibiotiques : on recommande au patient de bien respecter les délais entre chaque prise. Le patient devra être attentif aux actions de l'infirmier quant à l'utilisation des bons solutés de dilution, au respect des durées d'administration ainsi que des doses administrées. Pour tous les antibiotiques prescrits par voie périphérique, il sera important que le pharmacien examine la compatibilité du soluté de dilution et de l'antibiotique.

De plus, il n'est pas rare que le patient possède chez lui quelques antibiotiques non utilisés, de cures précédentes. C'est pourquoi on lui conseillera de toujours bien vérifier les dates de péremption des antibiotiques retrouvés dans l'armoire à pharmacie.

On pourra recommander au patient de mentionner à son médecin (généraliste ou spécialiste) tout effet secondaire du traitement pour déceler toute intolérance au médicament.

De nombreux antibiotiques sont susceptibles de perturber la fonction hépatique. Compte tenu du risque accru de perturbation hépatique pour les patients atteints de mucoviscidose, il sera donc important de rappeler au patient les signes hépatiques à surveiller comme la décoloration des selles, la coloration des urines, la survenue de nausées, d'un ictère, d'un prurit... Les principaux antibiotiques pouvant être incriminés dans la mucoviscidose sont :

- Le méropénème (Méronem®)
- L'acide fusidique (Fucidine®)
- La minocycline (Mestacine®)
- La rifampicine
- L'azithromycine (Zithromax®)¹³⁵

b. Antibiotiques inhalés

En règle générale, il sera préférable de faire les séances d'aérosolthérapie antibiotique après les séances de kinésithérapie respiratoire, pour que le médicament se dépose au niveau bronchique une fois les mucosités évacuées.

Le TOBI®¹³⁶

Il est préférable de conserver les ampoules de TOBI® au frais entre 2° et 8°C dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière. Cependant, elles peuvent être conservées à

température ambiante pendant 28 jours au maximum. Les ampoules de TOBI® seront utilisées pures, (sans dilution et sans mélange avec d'autres médicaments) dans un nébuliseur adapté, le PARI LC SPRINT® étant le nébuliseur préconisé. Les deux doses quotidiennes doivent être administrées avec 12h d'intervalle au mieux, et avec 6h d'intervalle au minimum. Les conseils propres à la nébulisation seront développés dans un paragraphe ultérieur.

Le TOBI® Podhaler¹³⁶

Il s'agit ici de la forme en gélules à inhaler, pour laquelle une dose de 4 gélules matin et soir est nécessaire. S'agissant d'une forme assez récente, il sera utile d'expliquer au patient le mode d'administration. Pour chaque gélule placée dans le Podhaler, il faudra procéder à deux inhalations successives espacées de quelques secondes, en laissant un petit temps d'apnée entre chaque inhalation. La boîte de 224 gélules contient quatre boîtes hebdomadaires et 1 inhalateur de rechange. Dans chaque boîte hebdomadaire on retrouve 56 gélules, un inhalateur à jeter chaque semaine et un étui à changer toutes les semaines lui aussi. Contrairement à ce que l'on peut penser, il ne faut jamais rincer le Podhaler à l'eau, c'est pour cela que les inhalateurs sont à jeter hebdomadairement. En cas de traitement par voie systémique on prendra contact avec le prescripteur pour confirmer l'arrêt de la Tobramycine par voie inhalée si ce n'est pas précisé.

Colimycine¹³⁷

Il s'agit ici d'un flacon de poudre accompagné d'une ampoule de solvant à mélanger juste avant utilisation. Pour la reconstitution de la solution pour inhalation, il faudra transvaser le contenu de l'ampoule de solvant dans le flacon de poudre, refermer celui-ci puis mélanger par retournements lents pour éviter la formation de mousse. On conseillera de laisser reposer la solution quelques minutes avant de l'utiliser pour éviter que les bulles qui auraient pu se former durant la préparation de la solution ne viennent perturber la nébulisation.

Cayston[®]

Cette solution d'aztréonam pour inhalation est à utiliser de préférence après tous les autres traitements inhalés. Il s'agit ici aussi d'un flacon de poudre accompagné d'une ampoule de solvant. Comme pour la Colimycine®, le contenu de l'ampoule de solvant devra être versé dans le flacon de poudre juste avant la séance. Le mélange sera effectué en faisant tourner le flacon doucement pour ne pas générer de mousse ni perdre de produit. Ce médicament ne doit être nébulisé qu'avec un nébuliseur Altera avec le tamis vibrant Altera, qui sera relié soit à une unité de commande Altera soit une unité de commande eFlow Rapid. Il sera utilisé

seul dans le nébuliseur et sera recomposé uniquement avec le solvant fourni dans le conditionnement.¹³⁵

c. Antibiotiques par voie systémique

Certains antibiotiques sont photosensibilisants, on conseillera donc au patient d'éviter l'exposition prolongée au soleil durant le traitement. Il pourra être judicieux d'apporter une photo-protection en cas d'exposition plus brève. Les antibiotiques en cause sont les suivants : les cyclines (Doxycycline, Minocycline), les fluoroquinolones (Ciprofloxacine), le cotrimoxazole.

On pourra aussi donner quelques conseils de prise pour certains antibiotiques car leur absorption peut être influencée par l'alimentation. Certains seront à prendre en dehors des repas, c'est le cas de la rifampicine et de la céfalexine (Cefacet®/Keforal®) et de surcroît à distance de toute prise de lait pour ce dernier. En effet, l'absorption de la céfalexine est diminuée de 40% lorsqu'elle est prise en même temps que du lait.

D'autres antibiotiques sont à prendre pendant le repas : la cefpodoxime (Orelox®) et la pristinamycine (Pyostacine®) pour une meilleure tolérance. La cloxacilline (Orbéline®) se prendra environ trente minutes avant le repas et l'Augmentin® en début de repas.

Quelques antibiotiques peuvent être complexés par les ions divalents, il s'agit des cyclines et des fluoroquinolones. On pourra ainsi recommander d'éviter la prise de ces antibiotiques conjointement avec le zinc, le magnésium, l'aluminium, le fer et le calcium. De ce fait, la prise des cyclines et des fluoroquinolones devra se faire à distance de l'ingestion de produits lactés ainsi que de pansements gastriques. On recommandera de prendre ces deux classes d'antibiotiques une à deux heures avant ou quatre heures après les substances contenant ces ions.

En cas de diarrhées provoquées par la prise d'antibiotiques, on déconseillera de prendre un antidiarréique bloquant le transit. En effet, il se peut que celles-ci soient dues à un déséquilibre de la flore intestinale, et bloquer le transit risquerai de favoriser le développement des bactéries responsables de cet effet indésirable et se compliquer d'une prolifération de *Clostridium difficile* à l'origine de colites pseudomembraneuses. Certains antibiotiques sont plus souvent mis en cause que d'autres dans la survenue d'épisodes de diarrhée. Il s'agit principalement d'antibiotiques à large spectre : l'amoxicilline, les céphalosporines, la pristinamycine...

Béta-lactamines

On peut les diviser en deux classes, les pénicillines et les céphalosporines. La classe des bêta-lactamines est plus susceptible de donner des réactions allergiques, que d'autres classes d'antibiotiques. On remarque que les cas d'allergies sont moindres avec les céphalosporines

qu'avec les pénicillines et on sait aussi qu'il existe des réactions croisées d'allergies entre les deux classes de bêta-lactamines. De plus, les patients atteints de mucoviscidose présentent une plus forte prédisposition à développer des allergies aux antibiotiques, c'est pourquoi il sera important que le pharmacien questionne le patient à propos de ses allergies et qu'il conseille à celui-ci de toujours rester vigilant lors de l'administration d'un antibiotique.

Augmentin® (Amoxicilline + Acide Clavulanique)

Dans le cas de posologies élevées d'amoxicilline, il sera vivement conseillé d'avoir un apport hydrique suffisamment élevé pour éviter tout risque de cristallurie.

Penèmes

Les deux pénèmes (Imipénème et Méropénème) présentent tous les deux des possibilités d'allergies croisées avec les bêta-lactamines, on conseillera de ce fait au pharmacien de questionner ici aussi le patient sur ses allergies.

Sulfamides (Bactrim® = sulfaméthoxazole + triméthoprim)

Il faudra toujours être vigilant chez les patients atteints de mucoviscidose pour deux points :

- Le risque de cristallisation des métabolites du Bactrim® au niveau rénal est augmenté en cas de mauvaise hydratation. Il sera d'autant plus important d'y prêter attention en été, compte tenu du risque plus élevé de déshydratation des patients atteints de mucoviscidose en cas de fortes chaleurs. La consommation d'eaux alcalines (Eaux de Vichy, Contrexéville, Evian...) est conseillée pour éviter la formation de ces cristaux.
- Le risque d'hyperkaliémie chez les patients sous immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus.

Fluoroquinolones (Ciflox® = Ciprofloxacine)

Les conseils que l'on pourra donner avec les fluoroquinolones, sera de surveiller toute apparition de signes de tendinite (inflammation, douleur, gonflement). Par précaution on demandera toujours au patient s'il a des antécédents de pathologies ou affections des tendons nécessitant le cas échéant de contacter le prescripteur pour savoir s'il maintient sa prescription.

Cyclines

Compte tenu du risque de nécrose œsophagienne que présente la doxycycline, on conseillera au patient de rester en position assise ou debout pendant l'heure suivant la prise.

Rifampicine

On recommandera au patient à qui on délivrera ce médicament, de signaler sa prise à tout prescripteur du fait du fort risque d'interaction.

Aminosides

Les trois antibiotiques principalement utilisés sont la gentamicine (Gentalline®), l'amikacine (Amiklin®) et la tobramycine (Nebcine®). Mis à part la néphrotoxicité, ils ont pour autre effet indésirable l'ototoxicité. C'est pourquoi il conviendra de vérifier avant la délivrance que le patient n'a pas de problèmes d'audition. De plus, on conseillera au patient de signaler au prescripteur l'apparition de vertiges ou d'acouphènes.

Zyvoxid®=Linezolid

On pourra conseiller au patient prenant du Zyvoxid® d'éviter de consommer en trop grande quantité des aliments riches en tyramine (fromage fermenté, alcools non raffinés, sauce soja, levure de bière...), car ils peuvent induire une augmentation brutale de la pression artérielle s'ils sont ingérés lors d'une cure par cet antibiotique.^{135,138}

B. Antifongiques

Les deux antifongiques peuvent perturber la fonction hépatique, comme de nombreux antibiotiques. De ce fait, la surveillance par le patient de l'apparition de signes d'une perturbation hépatique peut être conseillée. Le voriconazole peut quant à lui avoir des effets néfastes sur la fonction pancréatique, qui est généralement déjà modifiée dans la mucoviscidose.

On pourra conseiller au patient ayant un traitement par anti-acide (antiH₂ ou IPP) de prendre le Sporanox® avec un verre de Coca-cola® (ou autre soda au cola) pour améliorer la biodisponibilité de l'antifongique.

Les gélules de Sporanox® devront être prises immédiatement après le repas sans être ouvertes. Le Vfend® sera mieux absorbé s'il est pris au cours d'un repas riche en graisse, impliquant donc pour un patient atteint de mucoviscidose la prise d'enzymes pancréatiques.¹³⁵

C. Fluidifiants

Les fluidifiants sont à prendre, comme pour les patients non atteints, avant 16h-17h pour éviter une augmentation de la toux la nuit. En effet, les cils permettant la remonté du mucus diminuent leur activité le soir et même si l'efficacité de ces fluidifiants est parfois limitée, une fluidification des sécrétions risquerait d'augmenter temporairement la toux.

Dans le cas des fluidifiants délivrés par un aérosol comme le Pulmozyme® ou le sérum salé hypertonique, on conseillera au patient ou aux parents de faire les séances avant la kinésithérapie pour faciliter l'expectoration lors de la séance avec le kinésithérapeute. De même on conseillera faire ces séances avant la prise d'antibiotiques inhalés pour augmenter l'activité de ceux-ci. L'ordre à respecter sera bien souvent le suivant : bronchodilatateur - fluidifiant - kinésithérapie respiratoire - autres traitement inhalés - antibiotique inhalé.

a. Fluidifiants par voie orale

Bien qu'utilisés de façon isolée, on peut rappeler au patient que ces médicaments sont susceptibles d'induire des phénomènes d'intolérance digestive comme des gastralgies. Les patients atteints de mucoviscidose étant plus facilement sujets aux reflux gastro-oesophagien, il sera recommandé d'être prudent quant aux posologies de ces fluidifiants si le patient présente des antécédents comme un pyrosis. On conseillera en plus de l'utilisation des mucofluidifiants, une bonne hydratation quotidienne pour augmenter l'hydratation des sécrétions.

b. Pulmozyme®

On conseillera vivement au patient de prendre quotidiennement son traitement sous peine de voir l'efficacité de celui-ci fortement diminuée. La kinésithérapie respiratoire devra être poursuivie même avec le traitement et l'aérosol sera effectué de préférence 30 minutes avant la séance de kinésithérapie. Les ampoules de Pulmozyme® devront être conservées à l'abri de la lumière et au réfrigérateur. L'ampoule devra être vidée dans la cuve du nébuliseur et ne devra ni être diluée ni mélangée avec un autre médicament. Le Pulmozyme® devra être nébulisé par un ensemble compresseur/nébuliseur respectant les recommandations de l'AMM, et ne devra en aucun cas être utilisé avec un nébuliseur ultrasonique. Les ampoules ne doivent être utilisées que pour une seule administration.¹³⁷

D. Traitements anti-rejet

Pour tous les médicaments immunosuppresseurs, on recommandera d'éviter autant que faire se peut, les expositions au soleil sans protection adaptée.

Ces traitements anti-rejet diminuent partiellement les défenses immunitaires, il sera donc intéressant de rappeler que les vaccins vivants atténués doivent être évités, au risque de développer une maladie vaccinale généralisée parfois mortelle. Le vaccin contre la fièvre jaune est quant à lui contre-indiqué.

a. Ciclosporine

Il existe deux spécialités non bioéquivalentes, le Néoral® et le Sandimmun®.

Pour ce qui est de l'administration du Sandimmun®, il est recommandé de diluer la solution buvable juste avant l'administration dans une boisson froide (lait, chocolat, jus de fruit excepté le jus de pamplemousse) et ce, dans un récipient en verre. Elle ne doit cependant pas être diluée dans de l'eau. La pipette ne devra pas être rincée à l'eau, mais uniquement être essuyée dans un mouchoir en papier propre. Les capsules quant à elles peuvent être soit avalées directement, soit être mâchées. On donnera les mêmes conseils pour le Néoral®, à la différence que la solution de celui-ci peut être diluée dans de l'eau minérale gazeuse ou non.

On conseillera au patient, pour éviter les variations de concentrations, de prendre la ciclosporine toujours de la même manière, pendant ou en dehors d'un repas, avec la même boisson. Il sera recommandé, pour améliorer l'absorption de la ciclosporine, de l'accompagner d'une prise d'enzymes pancréatiques. On pourra aussi conseiller l'été d'éviter de consommer trop d'aliments cuits au barbecue car certaines molécules créées par la cuisson peuvent avoir un effet inducteur enzymatique.

b. Tacrolimus

On conseille au patient de bien suivre les recommandations du spécialiste quant aux dosages à effectuer lors de la prescription d'autres médicaments pouvant interagir avec le tacrolimus. En cas d'épisodes de diarrhées ou de vomissement, il sera conseillé de faire faire les dosages appropriés pour savoir si les concentrations résiduelles sont dans les normes souhaitées. On conseillera en général, de prendre le Prograf® ou l'Advagraf® à jeun, 1 heure avant ou 2 à 3 heures après un repas. Pour les patients atteints de mucoviscidose, la prise du Prograf® et de l'Advagraf® doit être systématiquement associée à celle d'une gélule d'enzymes pancréatiques.

Comme mentionné ci-dessus, les formulations des deux spécialités sont différentes. L'Advagraf® est une forme à libération prolongée et ne nécessite qu'une prise par jour, le matin, tandis que le Prograf® est à libération immédiate et nécessite de ce fait deux prises par jour. C'est pourquoi, il est important de ne pas interchanger les deux formes sans la prescription du spécialiste.

c. Mycophénolate mofétil

En raison des effets tératogènes potentiels du mycophénolate mofétil, il sera fortement déconseillé d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules. Pour ce qui est de la poudre pour suspension buvable, il faudra éviter tout contact direct avec celle-ci. On pourra conseiller, en cas de contact accidentel avec la poudre, de rincer soigneusement au savon et à l'eau.

En cas de délivrance de la solution de Cellcept®, il sera recommandé que la suspension soit recomposée par le pharmacien. La méthode sera la suivante :

- Agiter le flacon fermé pour fluidifier la poudre.
- Verser 94 mL d'eau purifiée dans un verre gradué.
- Afin d'avoir une dissolution optimale, ajouter une première moitié d'eau purifiée puis agiter environ une minute, flacon fermé. Ajouter ensuite le reste d'eau et agiter à nouveau.
- Introduire le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon. Puis refermer soigneusement le flacon avec le bouchon de sécurité enfant.

La durée de conservation de la suspension ainsi reconstituée sera de deux mois.

d. Sirolimus

Le sirolimus peut parfois induire du diabète, c'est pourquoi on pourra conseiller de vérifier régulièrement la fonction pancréatique endocrine. De même, il peut induire des modifications du métabolisme lipidique. Il sera conseillé, pour obtenir des taux stables de sirolimus, de prendre le médicament toujours de la même façon, pendant ou en dehors d'un repas. Il faudra prendre les comprimés sans les écraser, les couper ou les croquer. En cas de prise conjointe de ciclosporine, on conseillera d'espacer la prise de l'un et de l'autre de 4h minimum.

e. Évérolimus

Il faudra être vigilant sur la forme à délivrer car il existe une forme comprimé et une forme comprimé dispersible. L'administration des comprimés dispersibles nécessitera une préparation bien détaillée.

Il est possible d'administrer les comprimés dispersibles à l'aide d'une seringue orale. Pour cela, on mettra les comprimés dans la seringue dans laquelle on ajoutera de l'eau. Pour une seringue de 10mL il sera possible de mettre jusqu'à 1.25mg d'évérolimus, auxquels on ajoutera 5ml d'eau avant d'agiter doucement. Une fois la dose délivrée, on rince la seringue avec 5ml d'eau que l'on administre. Il sera ensuite conseillé de boire ou faire boire entre 10 et 100mL d'eau.

Dans le cas d'une administration avec un verre en plastique, cela se fait avec environ 25 ml d'eau pour 1.5mg. On laisse reposer le verre pendant environ deux minutes afin de permettre aux comprimés de se déliter puis remuer doucement avant de boire. Ensuite, rincer immédiatement le verre avec 25 ml d'eau supplémentaires et le boire entièrement.

f. Corticoïdes

Ils ont pour effets indésirables de modifier le métabolisme des lipides, des glucides, néanmoins, il ne sera pas nécessaire de conseiller des modifications de l'alimentation. On conseillera cependant, en cas de diabète de renforcer les contrôles glycémiques. Pour ce qui est des effets ostéoporotiques des corticoïdes, on conseillera au patient de garder le plus

possible une activité physique pour activer la fonction ostéoblastique. On conseillera aussi des apports suffisants en calcium dans l'alimentation.

Pour les traitements au long cours, les premières doses pourront être réparties en deux prises quotidiennes, puis les doses suivantes seront de préférences administrées en une prise unique le matin. Cela aura pour but de se rapprocher de la sécrétion physiologique du cortisol et d'éviter au maximum la mise au repos des glandes corticosurrénales. Cela évitera par la même, les problèmes d'endormissement qui peuvent survenir lors d'une prise trop tardive.^{135,139}

E. Traitements de l'insuffisance pancréatique exocrine

Les gélules peuvent être ouvertes, mais les granulés ne doivent en aucun cas être mâchés, cela abimerait l'enrobage gastro-résistant et diminuerait ainsi leur efficacité. Les gélules seront à prendre en début de repas. En cas de repas plus long (supérieur à 1h) il sera conseillé de prendre une partie des gélules en début de repas, l'autre partie en milieu de repas.

Si le patient saute un repas, il ne devra pas prendre ses enzymes, sauf s'il prend des vitamines liposolubles. Le patient devra toujours avoir avec lui quelques gélules d'enzymes pancréatiques en cas de collation ou de repas imprévu.

Il sera bien entendu nécessaire de respecter la posologie prescrite par le médecin, calculée en fonction du dosage des graisses dans les selles. Le patient devra dire au médecin si ses selles lui paraissent graisseuses ou non avec la posologie instaurée.

Cependant, en cas de collation inhabituelle, il sera possible de prendre une gélule supplémentaire. En cas de repas plus riche, il sera possible exceptionnellement d'augmenter la dose d'enzymes pancréatiques.^{135,139}

F. Traitements de l'insuffisance pancréatique endocrine

Une surveillance glycémique post prandiale peut s'avérer utile pour s'assurer que les conseils hygiéno-diététiques améliorent l'équilibre glycémique. L'activité physique fait partie intégrante du traitement du diabète, c'est pourquoi on conseillera au patient de poursuivre au maximum son activité physique. Il sera bon de rappeler au patient que la découverte d'une intolérance au glucose ou d'un diabète n'entraîne pas systématiquement de restriction calorique, ni d'interdits alimentaires dans le cadre de la mucoviscidose.

La prise de certains antidiabétiques oraux et d'insuline peut, dans certains cas, induire des hypoglycémies. Il sera donc important de rappeler au patient quels sont les signes pouvant être annonciateurs d'une hypoglycémie. On pourra retenir : sueur, tremblements, pâleur, froid, vertiges, faim, fatigue, somnolence, troubles de la vue, maux de tête. La nuit les signes pourront être un sommeil agité, des cauchemars. Les causes les plus fréquentes

d'hypoglycémies sont les suivantes : prise du traitement sans repas après, interaction médicamenteuse, effort physique inhabituel.

On pourra conseiller en cas d'effort inhabituel de prévoir de quoi se resucrer si nécessaire. Dans le cas d'un traitement par insuline, on recommandera au patient de diminuer légèrement les doses d'insuline et de surveiller la glycémie. En cas d'effort non prévu, la dose d'insuline n'ayant pas pu être adaptée, il sera vivement conseillé d'avoir un apport de glucides régulier durant l'effort.

a. Conseils d'auto surveillance

Les étapes pour bien effectuer la mesure de la glycémie capillaire sont les suivantes :

- Lavage des mains à l'eau chaude pour activer la circulation sanguine, puis séchage des mains.
- Placer ensuite la bandelette dans le lecteur.
- Masser le doigt de la base vers l'extrémité pour augmenter la circulation.
- Placer l'autopiqueur avec une lancette neuve, sur le côté de la dernière phalange, en évitant les doigts de la pince. Déclencher l'autopiqueur.
- Appliquer par capillarité la goutte de sang sur la bandelette, le résultat s'affiche alors sur l'écran du lecteur.

Les valeurs cibles à atteindre seront bien entendu différentes selon la proximité avec le repas. A jeun la glycémie capillaire devra se situer entre 0,8 et 1,1g/L, en post-prandial entre 1,0 et 1,4g/L.

b. Conseils pour l'injection d'insuline

Les stylos d'insuline entamés ne doivent pas être stockés au réfrigérateur et se conservent 4 semaines à température ambiante. Avant toute injection il sera conseillé de se laver les mains à l'eau et au savon.

L'insuline sera à injecter dans le tissu sous cutané, c'est-à-dire entre la peau et le muscle, pour une bonne diffusion. C'est pourquoi le choix de la taille des aiguilles est important, pour ne pas injecter l'insuline trop profondément. En cas d'apparition de bleus, de point de sang ou de douleur il est possible que cela soit dû à une injection trop profonde.

L'injection pourra se faire avec ou sans pli cutané, perpendiculairement à la peau. Il sera important de rappeler au patient de varier les points d'injections pour éviter les lipodystrophies. On lui rappellera aussi que les lieux d'injection font varier les vitesses d'absorption. On conseillera les cuisses et les fesses pour une absorption plus lente (à préférer pour les insulines basales) et l'abdomen pour une absorption plus rapide (pour les insulines bolus). On recommandera d'attendre dix secondes avant de retirer l'aiguille du tissu sous cutané afin d'éviter une fuite d'insuline.

G. Nouveaux traitements : Kalydeco®

On conseillera au patient de prendre le médicament sans le croquer ni le casser, avec un repas riche en graisses pour une meilleure absorption.

2. L'utilisation des aérosols et sprays

A. « Bonnes pratiques » de l'aérosolthérapie

a. Préparation de la séance

Avant toute chose il faudra rappeler au patient de toujours se laver soigneusement les mains avant chaque séance. Cette étape est importante pour ne pas contaminer la solution à nébuliser, lors de sa préparation, et pour ne pas contaminer le nébuliseur en lui-même lors de la séance.

Le compresseur sera ensuite déposé sur une table propre, exempte de poussière. Cela est primordial car le compresseur utilise l'air ambiant pour, ensuite, le délivrer sous pression au niveau du nébuliseur. Si la table n'a pas été nettoyée au préalable, le patient peut alors se contaminer lors de sa séance. Le patient déposera ensuite le médicament dans la cuve du nébuliseur. Une solution entamée lors d'une séance précédente ne devra en aucun cas être réutilisée.^{140,141}

b. Pendant la séance

Il sera recommandé pour les patients atteints de mucoviscidose, d'utiliser l'embout buccal autant que faire se peut. Le masque facial sera utilisé chez les enfants trop petits pour respirer correctement avec un embout buccal, à savoir avant 3 ou 4 ans. La bonne position à prendre sera celle qui évitera toute courbure au niveau de la trachée ou de la tubulure.

L'indication dans la mucoviscidose étant principalement pulmonaire, on conseillera au patient d'adopter une position « semi-assise » pour une meilleure diffusion des particules dans les voies aériennes. Le patient positionnera l'embout buccal entre les dents, sur la langue et la placera de telle manière qu'elle ne bloque pas l'écoulement d'air. Le patient devra bien entendu respirer par la bouche en veillant à ce que les lèvres restent bien fermées autour de l'embout buccal et en gardant le nébuliseur vertical. Les premières fois, il peut être conseillé d'utiliser un pince-nez pour faciliter la respiration buccale.

On recommandera au patient d'effectuer des inspirations lentes et profondes puis d'observer des temps de pause après chaque inspiration afin que le produit puisse se déposer comme il faut au niveau des bronches.

Il arrive que l'aérosol déclenche chez le patient des quintes de toux, on préconisera l'arrêt du compresseur pour quelques instants, le temps que la toux se calme. Cela évitera

d'épuiser le médicament de la cuve de nébulisation. Le nébuliseur délivre le médicament sous la forme d'un brouillard et c'est lorsque celui-ci devient intermittent que la séance peut être considérée comme terminée.^{83,85,140}

c. Nettoyage de l'appareil

Le nettoyage des pièces est primordial, surtout dans la mucoviscidose où les infections broncho-pulmonaires sont fréquentes et parfois difficiles à traiter. Cela commence par le « nettoyage » de la tubulure, pour éliminer la condensation qui peut rester dans celle-ci. Pour cela, le patient devra débrancher la tubulure du nébuliseur et mettra en marche le compresseur.

Après chaque séance, il sera nécessaire de laver le nébuliseur à l'eau et au savon. Dans le cas où deux médicaments doivent être nébulisés à la suite, il sera nécessaire de le rincer et de le nettoyer entre les deux nébulisations. Pour le nettoyage, il sera important de démonter toutes les parties du nébuliseur et de les nettoyer une à une. Le patient rincera ensuite les pièces à l'eau du robinet puis les laissera sécher sur un linge propre non pelucheux ou sur du papier absorbant.

Une fois par jour il sera conseillé de désinfecter le nébuliseur. Pour cela il existe plusieurs méthodes approuvées par le GRAM (GRoupe Aérosol et Mucoviscidose) :

Méthodes chimiques

- Avec de l'eau de Javel : le patient devra immerger les pièces du nébuliseur durant 10 minutes, dans une solution d'eau de javel. Cette solution sera préparée avec deux cuillères à soupe d'une solution à 2,6 % de chlore actif pour un litre d'eau froide du robinet.
- Avec les solutions de désinfections du commerce : Bactyneb®, Aniosyme®, Milton®. Les solutions seront préparées selon les recommandations du fabricant des solutions ou des comprimés.

Par exemple pour la désinfection à froid avec les comprimés Milton®: faire tremper les différentes pièces dans une solution préparée à partir d'un demi comprimé de Milton® pour 2,5L d'eau froide. Les désinfections chimiques nécessitent un rinçage à l'eau du robinet.

Méthodes thermiques

Le patient devra mettre les pièces 5 minutes dans de l'eau portée à ébullition, ou utiliser un désinfecteur NUK®.

Le désinfecteur NUK® s'utilise de la façon suivante :

- Verser 90 mL d'eau dans la cuve

- Placer toutes les pièces dans le panier en les orientant de façon à faciliter l'écoulement d'eau.
- Faire fonctionner l'appareil 15 minutes.
- Laisser sécher sur papier absorbant ou sur un linge propre non pelucheux. ^{83,141,142}

B. Cas particulier de l'eFlow® Rapid et Atomisor Pocket®

L'eFlow® Rapid correspond à un système de nébulisation électronique utilisable par les patients atteints de mucoviscidose, indication dans laquelle la location de l'appareil est prise en charge par la sécurité sociale. L'achat de celui-ci, de l'ordre de 970€ HT, n'est quant à lui pas remboursé. Il permet une diffusion optimale et rapide du produit déposé dans la cuve dès lors qu'il est associé à une bonne technique de prise d'aérosol. Les consommables sont pris en charge par la sécurité sociale à hauteur d'un nébuliseur tous les trois mois. Il en est de même pour l'Atomisor Pocket®, malgré une moindre prescription de celui-ci. ¹⁴³

Ils utilisent la technologie du tamis vibrant pour nébuliser le médicament. La fragilité du dispositif nécessite d'avertir le patient de ne jamais toucher avec les doigts ou un objet la membrane au centre du tamis.

Ce dispositif a pour particularité de nébuliser rapidement la solution présente dans la cuve. En fin de séance l'appareil sonne et s'arrête automatiquement.

Après chaque utilisation, le patient devra démonter entièrement le nébuliseur et laisser tremper les pièces au minimum cinq minutes dans de l'eau chaude savonneuse, puis les rincer à l'eau chaude. Le tamis devra être placé sous le robinet d'eau chaude pendant au moins une minute. Dans le cas où le tamis est encrassé, il pourra être nécessaire de répéter les étapes précédentes une seconde fois.

Une fois par jour, comme pour les autres nébuliseurs, il sera nécessaire de procéder à la désinfection des pièces du nébuliseur. Ici aussi il sera possible d'utiliser les méthodes thermiques citées ci-dessus. Il sera par contre vivement conseillé de n'utiliser pour cela que de l'eau distillée. ¹⁴⁴ Il sera possible d'utiliser la solution Bactyneb® pour une désinfection à froid, à savoir : un sachet pour un litre d'eau, laisser tremper les pièces 15 minutes puis rincer et laisser sécher.

Pour le séchage, on conseillera d'utiliser ici aussi un papier absorbant non pelucheux pour enlever immédiatement et délicatement tout résidu liquide de la surface du tamis.

C. Utilisation et nettoyage des dispositifs d'inhalation

L'utilisation de ces dispositifs sera différente selon l'âge et l'habileté du patient. En effet, les formes aérosol-doseur seront utilisées chez le nourrisson et le jeune enfant systématiquement avec une chambre d'inhalation. Chez l'adolescent et adulte les formes aérosol-doseur, poudre pour inhalation, gélules pour inhalation, pourront être utilisées.

Néanmoins, ils pourront utiliser si cela leur convient mieux, une chambre d'inhalation adaptée à leur âge.

a. Nourrissons et jeunes enfants

De nombreuses marques de chambres d'inhalation sont sur le marché, on peut citer par exemple Babyhaler®, Aérochamber®, Vortex®, Volumatic®, FunHaler®, AbelSpacer®, TipsHaler® et bien d'autres. Ces dispositifs permettent d'éviter la problématique de coordination main-poumon, ce qui favorise le dépôt bronchique du médicament. On les utilise bien entendu pour les formes sprays uniquement. Pour les chambres en matière plastique, à la première utilisation, il pourra être conseillé de délivrer une dose dans la chambre d'inhalation, sans faire respirer l'enfant, afin de déposer du médicament sur les parois chargées d'électricité statique.

Tout d'abord on conseillera aux parents de toujours commencer par se laver les mains. Ensuite, on recommandera de vérifier le bon état de la chambre d'inhalation et le positionnement des valves. On rappellera de toujours secouer l'aérosol-doseur avant utilisation pour bien répartir le médicament dans la cartouche. Après avoir retiré le capuchon de l'aérosol-doseur, l'embout de celui-ci sera introduit dans la chambre, avec la cartouche orientée vers le haut. La dose pourra être délivrée après avoir apposé le masque sur le nez et la bouche de l'enfant. Il sera nécessaire d'attendre une dizaine de respirations pour pouvoir retirer la chambre d'inhalation ou pour délivrer une seconde dose.

En cas d'administration de corticoïdes, on rincera la bouche (si l'âge le permet) et le visage de l'enfant à l'eau claire.

On préconisera un nettoyage du masque après chaque séance, à l'eau claire et au savon. Pour ce qui est de la chambre, elle devra être nettoyée et désinfectée au minimum une fois par semaine. La désinfection aura toujours lieu après un nettoyage de toutes les pièces à l'eau savonneuse suivi d'un rinçage. La désinfection pourra, comme pour les nébuliseurs, se faire avec les solutions de désinfection à froid. Le séchage, se fera avec du papier absorbant, sans frotter, afin d'éviter de créer d'électrostatisme.

b. Enfants et adultes

Systeme Diskus®

Pour utiliser ce dispositif, commencer par ouvrir le Diskus® puis pousser le levier jusqu'en butée. Souffler à fond en dehors de l'appareil afin de vider les poumons. Placer l'embout buccal entre les lèvres puis inspirer par la bouche, profondément. Maintenir sa respiration pendant dix secondes pour permettre au produit de se déposer au niveau des bronches. Il est important de rappeler au patient de ne pas souffler dans l'appareil, afin d'éviter

d'humidifier les doses de poudre encore contenues dans l'appareil. Après chaque utilisation, on conseillera de nettoyer l'embout avec un linge propre et sec.

Systeme Turbuhaler®

Dévisser le capuchon tout en maintenant la molette vers le bas. Tourner à fond la molette dans un sens puis à fond dans l'autre sens : on entend un clic indiquant le chargement de la dose. Expirer profondément en dehors du Turbuhaler puis placer l'embout buccal entre les dents. Inspirer profondément à travers l'embout buccal. Retenir sa respiration quelques secondes. Comme pour le système Diskus®, on recommandera au patient de ne jamais souffler dans le dispositif. Nettoyer ensuite l'embout avec un chiffon sec et revisser le capuchon.

Novolizer

Il convient d'expliquer au patient comment mettre une nouvelle cartouche dans l'appareil. Pour cela, appuyer sur les surfaces nervurées du couvercle pour l'ôter en le faisant coulisser vers l'avant. Retirer l'opercule d'aluminium du boîtier contenant la cartouche et sortir celle-ci. Insérer la cartouche en prenant soin d'orienter le compteur de doses face à l'embout. Repositionner le couvercle.

L'utilisation s'effectue de la manière suivante : appuyer à fond sur le bouton doseur, expirer en dehors de l'appareil puis inspirer rapidement et profondément en plaçant les lèvres sur l'embout buccal. Retenir sa respiration quelques secondes. Nettoyer l'embout avec un linge propre et sec.

Aérosol-doseur

Comme avec les chambres d'inhalation il sera nécessaire de bien agiter le spray puis d'ôter le capuchon. Le patient doit ensuite expirer profondément et placer le dispositif au niveau de la bouche en refermant les lèvres sur l'embout buccal, la cartouche orientée vers le haut. C'est généralement l'étape suivante qui pose problème, à savoir : inspirer lentement et profondément tout en pressant la cartouche. Le patient devra ensuite retirer l'embout buccal de la bouche et retenir sa respiration pendant une dizaine de secondes.

Particularité du système AutoHaler : ce système permet de s'affranchir de la coordination main-poumon. En effet, la dose se déclenche avec l'inspiration après avoir armé le système en soulevant le levier situé sur le dessus du spray. Après avoir inspiré la dose, retirer le dispositif de la bouche, maintenir la respiration environ dix secondes puis baisser le levier.

Pour les deux formes, il sera préconisé de nettoyer l'embout et remettre le capuchon après chaque utilisation.

Gélules

Il sera capital d'expliquer, lors d'une première délivrance, que la gélule n'est pas à avaler, mais qu'il s'agit bien d'inhaler la poudre contenue dans la gélule. Pour ce faire, le patient insérera la gélule dans le logement prévu à cet effet, refermera l'inhalateur et percera la gélule en appuyant sur les boutons latéraux. Il sera important ici aussi de ne pas expirer dans l'appareil pour ne pas humidifier le contenu de la gélule. Placer les lèvres autour de l'embout buccal après avoir expiré complètement. Inspirer lentement et profondément par la bouche puis enlever l'appareil en retenant sa respiration.

Il est généralement nécessaire de répéter l'opération deux fois pour vider totalement la gélule de son contenu. Retirer la gélule vide et nettoyer l'embout buccal à l'aide d'un linge propre et sec.

On rappellera au patient de toujours se rincer la bouche en cas d'administration de corticoïdes.¹⁴⁵

III. Nutrition

La physiopathologie de la mucoviscidose implique parfois une adaptation de l'alimentation pour, par exemple, augmenter les apports en sel ou éviter les stéatorrhées, avoir une glycémie contrôlée.

1. Adaptation des apports en sel

Les besoins en sel étant augmentés dans la mucoviscidose, il est parfois nécessaire d'apporter d'avantage de sodium par l'alimentation. En effet, en temps normal, une alimentation variée et normalement salée peut suffire chez certains patients. Cependant, en cas de forte chaleur ou de d'effort augmentant la transpiration, il peut être nécessaire d'augmenter l'apport de sodium par l'alimentation ou par des gélules ou comprimés de sel.

Certains aliments ou plats permettent d'augmenter ces apports : les viandes et poissons séchées et fumés, la charcuterie, les biscuits apéritifs, les chips, certains fromages, les plats préparés... Certaines eaux sont plus salées que d'autres, par exemple l'eau de Vichy, ce qui peut être une bonne solution en périodes de forte chaleur.

2. Apports en Oméga 3

Les oméga 3 sont des acides gras essentiels apportés par l'alimentation. Ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, dans la mucoviscidose, l'absorption des graisses étant diminuée, cela peut provoquer des carences en oméga 3. Pour cela, on pourra recommander au patient d'augmenter les apports en acides gras essentiels, d'autant plus que ces oméga 3 participeraient à la lutte contre les phénomènes d'oxydation et d'inflammation bronchique.

Ainsi, on pourra conseiller au patient de manger au moins une fois par semaine des poissons gras (le thon, le saumon, le hareng, le maquereau, la sardine, l'anguille ou encore la truite), ou des huiles riches en oméga 3 comme l'huile de colza, de noix ou de soja. Il sera tout de même recommandé de ne pas en consommer en excès au risque de voir apparaître les effets délétères d'une sur-consommation, à savoir une oxydation accrue.

3. Diététique du patient diabétique

On conseillera au patient d'éviter de consommer plusieurs aliments à indice glycémique élevé dans un même repas ou en dehors des repas. On conseillera au patient d'avoir au cours de ses repas des apports, à la fois de glucides à index glycémique élevé et à index glycémique bas, mais aussi de protéines et de lipides pour ralentir l'absorption des glucides. Les repas devront donc être complets et des menus pourront ainsi être réalisés avec l'aide d'une diététicienne du CRCM afin de préserver un apport calorique souhaitable.

4. Diététique du patient atteint de reflux gastro-oesophagien

Pour les patients présentant un reflux gastro-oesophagien, on conseillera d'éviter les boissons gazeuses, l'alcool, le thé, le café, les agrumes. De même, les repas gras, les plats en sauce, les repas trop copieux peuvent être à l'origine de pyrosis. En cas de besoin, le patient pourra alors fractionner le repas en plusieurs petites quantités. Il sera aussi recommandé de manger dans le calme en mâchant bien les aliments. Il sera vivement déconseillé dans le cas d'un reflux gastro-oesophagien de s'allonger juste après un repas.

5. Prise de Substituts nutritionnels oraux

Quelques conseils peuvent être fournis par le pharmacien lors de la délivrance de compléments nutritionnels oraux (CNO). En effet, on recommandera au patient de mettre les CNO sucrés au frais pour diminuer leur effet rassasiant et améliorer leur goût. Dans le cas de jus, les boire à la paille peut atténuer le goût des protéines. Pour les CNO lactés (café et chocolat), on pourra les faire réchauffer au bain-marie.

Il sera intéressant d'informer le patient sur les différentes formes de CNO existants. Effectivement, il existe des textures variées (crèmes, jus de fruit, boissons liquides lactées, potages, mixés, gâteaux et biscuits) et des goûts très variés.^{77,98,146}

IV. La vie au quotidien

1. Vie sociale

On pourra conseiller aux patients atteints de mucoviscidose d'essayer de vivre le plus naturellement possible, afin de ne pas se mettre à l'écart et de ne pas rester seul face à la maladie. Pour cela, le patient pourra par exemple pratiquer un sport en club, autant que sa fonction respiratoire le lui permet. Cependant on conseillera après la pratique de tout sport

de se laver rapidement pour éviter les désagréments fréquents de la mucoviscidose qui sont les mycoses génitales, ainsi que pour éviter les irritations dues au dépôt de sel important généré par la sueur.

Il est cependant parfois difficile pour ces patients aux traitements lourds et chronophages de trouver leur place dans la vie active lorsqu'ils quittent le système scolaire. C'est pourquoi l'aide des assistantes sociales et des psychologues peut être, dans ce genre de cas, appréciable.

Certaines activités sont parfois vivement déconseillées pour le patient, ce qui peut avoir tendance parfois, à jouer sur le moral du patient, qui se sent alors différent et mis à l'écart. C'est le cas par exemple des jacuzzis, saunas, hammams, spas où le risque de contamination par *Pseudomonas aeruginosa* est très élevé.

2. Règles d'hygiène

Certaines règles d'hygiène sont à observer dans la vie quotidienne, afin de minimiser le risque de contamination bactérienne. Pour diminuer les risques d'infection à *Staphylococcus aureus*, on conseillera de se laver les mains régulièrement, avant de manger, après être allé aux toilettes et avant les aérosols. On pourra recommander un nettoyage régulier de la maison, et principalement des surfaces en contact fréquent avec les mains (exemple : poignées de portes). Les contacts fréquents avec les animaux sont à éviter car ils constituent un réservoir potentiel pour *Staphylococcus aureus*.

Pour limiter les risques de contamination par *Pseudomonas aeruginosa* on recommandera d'éviter les milieux humides, d'éviter de nettoyer soi-même l'aquarium si on en possède un. Dans la salle de bain, on conseillera de changer, si possible, de linge de toilette tous les jours et la brosse à dents tous les mois. On préconisera de toujours laisser couler l'eau avant de se servir du robinet et d'éviter l'aérosol produit par la douche à sa mise en marche. La désinfection des toilettes, lavabo et douche à l'eau de Javel devra être régulière et on conseillera de verser une fois par semaine de l'eau de Javel dans les canalisations. Les plantes et fleurs coupées sont à déconseiller, pour éviter l'eau stagnante ou ajouter quelques gouttes d'eau de javel dans l'eau du vase.

Pour les enfants, on conseillera aux parents de choisir des jouets faciles à nettoyer, pouvant si nécessaire, être javellisés.

Ces patients peuvent aussi être sujets aux infections respiratoires par *Aspergillus fumigatus*, c'est pourquoi il conviendra de rappeler au patient d'éviter les zones de travaux poussiéreuses où l'on retrouve facilement les spores d'*Aspergillus*. De même, en cas de fuite ou d'inondation dans la maison, il sera vivement conseillé d'aérer pour éviter l'humidité, qui favorise la prolifération de ce genre de champignon.

3. Vaccination

Le respect du calendrier vaccinal est important, à savoir : *Haemophilus influenzae* B, ROR, Pneumocoque et la grippe (dès l'âge de 1 an). En plus de ces vaccins, ceux pour les hépatites A et B sont recommandés.

4. Hydratation

Une bonne hydratation, régulière est nécessaire car la concentration élevée de sel dans la sueur peut provoquer une déshydratation, d'autant plus que la soif est moins bien ressentie chez les patients atteints de mucoviscidose.

5. Signes d'urgence et d'exacerbation

Le patient devra être apte à reconnaître les signes d'urgence et d'exacerbation pour savoir comment agir. Les signes d'urgences, comme leur nom l'indique, peuvent nécessiter une consultation aux urgences. Les signes d'exacerbations, quant à eux, nécessitent une consultation du spécialiste (ou du médecin généraliste en cas d'incapacité de rencontrer un médecin au CRCM).

Les signes d'urgence que le patient devra savoir reconnaître sont les suivants :

- Douleur abdominale d'apparition violente pouvant correspondre à une inflammation du pancréas, mais pouvant aussi correspondre d'autres causes dont il faudra faire le diagnostic différentiel (calculs de la vésicule biliaire...)
- Arrêt des selles accompagné de douleurs abdominales, pouvant être le signe d'un syndrome d'occlusion intestinale distale, pouvant être résolu par des lavements.
- Des hémoptysies provoquées par une toux violente
- Une hématomèse, pouvant être causée par une rupture d'une varice oesophagienne.

Les signes d'une exacerbation doivent faire consulter au plus vite le spécialiste :

- Une fièvre
- Une diminution de l'appétit ainsi qu'une perte de poids
- Une diminution de la résistance à l'exercice physique
- Une modification de l'aspect et de la qualité des expectorations
- Une fatigue croissante
- Une modification de la toux
- L'apparition d'une dyspnée

Ces signes doivent alerter le patient sur l'altération de son état respiratoire. Il se doit donc d'être vigilant à l'apparition de ces signes

6. Les traitements

La prise de médicaments et les soins rythment bien souvent la vie des patients. Tout cela reste contraignant pour les patients et pour les parents d'enfants atteints, c'est pourquoi le pharmacien doit veiller à ce que le traitement du patient soit facilité au maximum. Ainsi, pour les enfants, il est parfois indispensable de respecter la mention « non substituable » notée par le médecin car certains génériques de sirops pour enfants ont des goûts très différents du princeps.

En cas de changements dans le traitement, le pharmacien pourra proposer au patient de faire avec lui un nouveau plan de prise, surtout s'il y a plusieurs nouveaux médicaments. On pourra aussi lui proposer de ramener les anciens médicaments dont il ne se sert plus pour éviter la confusion et les redondances.

Lors de départs en vacances, il pourra être intéressant pour le patient d'appeler, quelques semaines au paravent, les kinésithérapeutes du lieu de vacances pour savoir s'ils pratiquent la kinésithérapie respiratoire et s'ils peuvent pratiquer les séances si nécessaire le week-end. De plus il lui sera recommandé de toujours partir avec une ordonnance valide, en cas de perte des médicaments. En effet, il est important que le patient puisse poursuivre son traitement sans interruption. De même le patient atteint de mucoviscidose aura soin de toujours garder sur lui quelques gélules d'enzymes pancréatiques pour un repas, en cas d'imprévu.

Certain médicaments ne sont pas à prendre quotidiennement, mais à des dates régulières, le patient devra ainsi trouver des méthodes pour ne pas oublier ces prises, comme noter sur un agenda, sur le téléphone portable...

Conclusion

La mucoviscidose est donc une maladie poly-viscérale mais touchant principalement les fonctions respiratoire, digestive et sudoripare. La systématisation du dépistage, a permis une prise en charge rapide des nouveaux nés diagnostiqués atteints de mucoviscidose. De plus, l'évolution des connaissances en génétique, permettent chez les patients atteints de mucoviscidose, une meilleure préparation de la grossesse grâce, entre autres, au conseil génétique. Les mutations du gène CFTR étant variées, les phénotypes le sont aussi, c'est pourquoi les traitements peuvent être très différents d'un patient à l'autre.

Les signes cliniques visibles sont principalement l'affection respiratoire avec un encombrement bronchique, l'atteinte ORL, les troubles digestifs avec l'atteinte pancréatique, les reflux gastro-œsophagiens et la possible atteinte hépatique, et enfin la dénutrition.

Les complications de l'atteinte respiratoire sont principalement l'infection bronchique, de pronostic parfois péjoratif en cas d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* ou des souches de *Staphylococcus aureus* multi-résistantes. Les antibiothérapies sont courantes chez ces patients et nécessitent parfois une hospitalisation, soit à domicile, soit en service de pneumologie. Les souches multi-résistantes posent parfois des problèmes pour le traitement, lorsque le patient développe des allergies à plusieurs antibiotiques, car dans ce cas, les choix d'antibiotiques deviennent très limités. Pour diminuer les effets indésirables et augmenter l'efficacité de certains antibiotiques, des formes à inhaler ont été développées, rendant cependant les traitements un peu plus contraignants.

L'utilisation de fluidifiants tels que le Pulmozyme® ainsi que la réalisation régulière de séances de kinésithérapie respiratoire, ont montré leur efficacité dans le désencombrement des voies aériennes supérieures. D'autres techniques, comme le drainage autogène, peuvent aussi aider le patient avant ses séances d'aérosolthérapie par exemple.

Pour de nombreux patients, l'évolution dans le temps n'est pas toujours favorable et certains nécessitent parfois, en dernier recours, une greffe pulmonaire. Elle est certes de mieux en mieux maîtrisée, mais l'issue reste encore incertaine quant au rejet du greffon, malgré des traitements de plus en plus nombreux et efficaces. Ces traitements devront faire l'objet d'une attention particulière de la part du pharmacien tant les modifications de leur concentrations ont un impact sur la réussite de la transplantation.

L'atteinte de la fonction pancréatique, nécessitera dans le cas du pancréas exocrine, la prise d'enzymes pancréatiques pour éviter la stéatorrhée et améliorer l'absorption des nutriments. Dans le cas de l'atteinte de la fonction endocrine du pancréas, elle est moins fréquente mais son traitement, généralement par insuline, demeure assez lourd. Le reflux gastro-œsophagien, l'obstruction intestinale distale et l'atteinte hépatobiliaire sont autant

d'autres manifestations à prendre en charge dans cette maladie. La dénutrition sera, elle, très importante à prendre en charge, car celle-ci impacte fortement sur la fonction respiratoire.

Dans le cadre des nouvelles fonctions du pharmacien, se pose la question de l'éducation thérapeutique du patient. Dans la mucoviscidose, celle-ci se fait pour le moment, essentiellement dans les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Le pharmacien pourra cependant participer au bon usage des médicaments, en rappelant autant que faire se peut les conseils attenants à leur utilisation. Il rappellera au patient si nécessaire comment utiliser le matériel d'aérosolthérapie, d'auto-surveillance glycémique. Il participera aussi à l'éducation du patient en lui rappelant les règles d'hygiène pour éviter la contamination par les principaux pathogènes de la mucoviscidose. Le pharmacien aura aussi pour rôle de soutenir et d'accompagner le patient ainsi que de l'orienter si nécessaire vers d'autres professions de santé.

A l'avenir, le pharmacien sera probablement de plus en plus intégré dans la démarche d'éducation thérapeutique et le sera d'autant plus dès lors qu'il fera partie intégrante d'un réseau de soins. De plus, la loi HPST (Hôpital-Patient-Santé-Territoire), va actuellement dans le sens du développement du rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique, incluant de plus en plus des entretiens avec les patients ayant des d'affections de longue durée.

Annexes

Annexe 1 Nombres et proportions des génotypes en France en 2008.²⁴

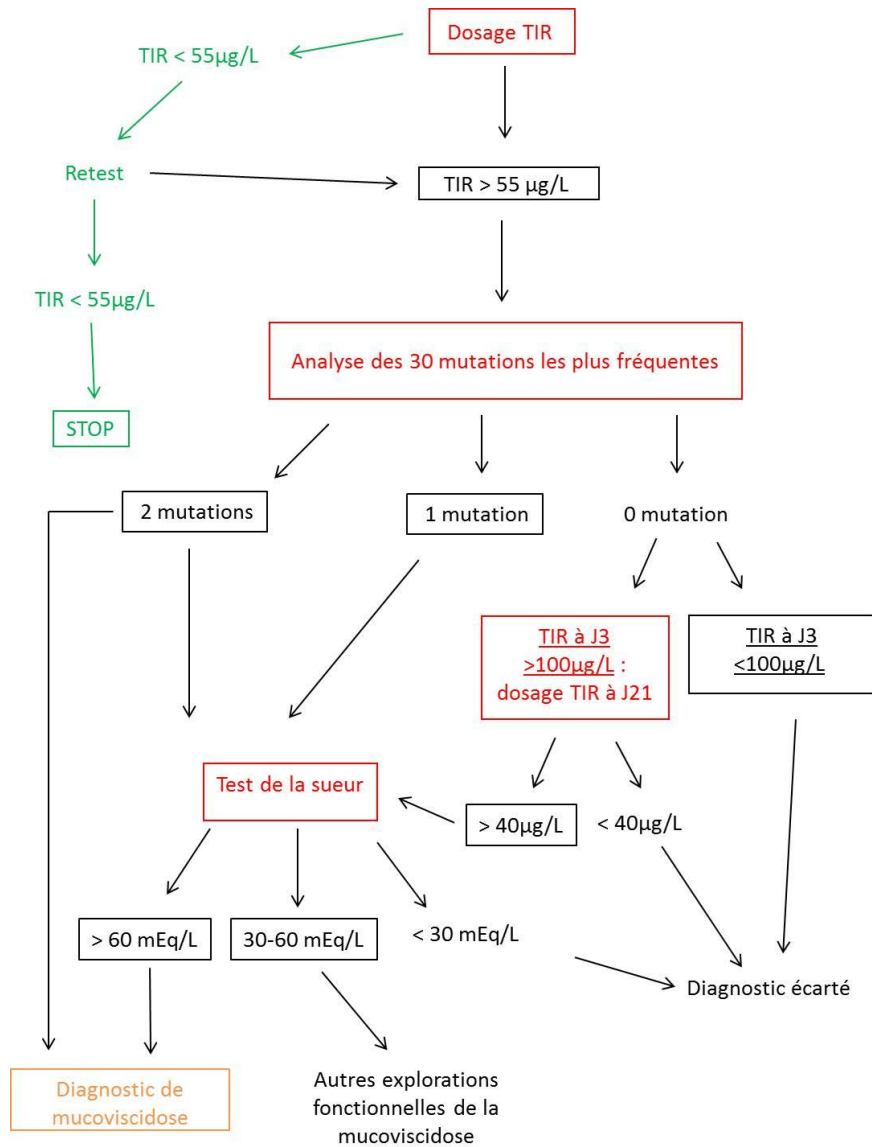
Tableau 4 – Registre Muco 2008. Nombres et proportions des génotypes ordonnés par fréquence décroissante

GÉNOTYPES	Nombre de patients	Proportion (en %)
F508del / F508del	2 345	43,8
F508del / G542X	168	3,1
F508del / N1303K	121	2,3
F508del / 1717-1G->A	90	1,7
F508del / 2789+5G->A	77	1,4
F508del / R117H	73	1,4
F508del / R553X	60	1,1
F508del / G551D	50	0,9
F508del / Y122X	42	0,8
F508del / W1282X	41	0,8
F508del / 3272-26A->G	39	0,7
F508del / 3849+10kbC->T	36	0,7
F508del / I507del	35	0,7
F508del / 2183AA->G	30	0,6
F508del / L206W	29	0,5
F508del / R347P	28	0,5
F508del / Y1092X	25	0,5
F508del / A455E	24	0,4
F508del / R1162X	24	0,4
F508del / 1078delT	21	0,4
F508del / 3659delC	19	0,4
F508del / 711+1G->T	19	0,4
F508del / S1251N	18	0,3
F508del / G85E	17	0,3
N1303K / N1303K	17	0,3
F508del / E60X	16	0,3
F508del / 394delTT	16	0,3
G542X / G542X	16	0,3
F508del / 3120+1G->A	15	0,3
F508del / 1811+1.6kbA->G	14	0,3
Y122X / Y122X	13	0,2
F508del / W846X	13	0,2
F508del / R334W	11	0,2
F508del / 621+1G->T	10	0,2
711+1G->T / 711+1G->T	10	0,2
G542X / 2789+5G->A	8	0,1
G542X / R117H	7	0,1
Autres génotypes <i>CFTR</i>	1 409	26,3
SOUS TOTAL	5 006	93,4
F508del / Non renseigné	119	2,2
Autre / Non renseigné	63	1,2
Non renseigné / Non renseigné	169	3,2
TOTAL	5 357	100,0

Annexe 2 Les différentes classes de mutations et phénotypes associés ³⁹

Classe	Type de mutation	Effet sur la protéine	Effet final	Phénotype
I	- Non-sens (ex: G542X) - Décalage du cadre de lecture (ex: 3905insT)	Altération de la production de la protéine	La protéine est tronquée et donc éliminée	Sévère
II	- Faux-sens (ex: N1303K) - Délétion (ex: F508del)	Défaut de maturation ou de ciblage de la protéine	La protéine n'atteint pas la membrane cellulaire	Sévère
III	Faux-sens (ex: G551D)	Défaut de régulation par le site de l'ATP	Taux normal de protéines à la surface de la cellule mais protéine non fonctionnelle	Sévère
IV	Faux-sens (ex: R117H)	Défaut de conduction des ions chlorure	Taux normal de protéines à la surface de la cellule mais protéine moins efficace	Modéré
V	Epissage (ex: IVS8-5T)	Synthèse de la protéine diminuée	Taux de protéines diminué à la surface de la cellule	Modéré
VI	Délétion (ex: Q1412X)	Stabilité de la protéine une fois synthétisée	Protéine fonctionnelle mais instable à la surface de la cellule	Sévère

Annexe 3 Schéma décisionnel du dépistage de la mucoviscidose



Annexe 4 Principaux antibiotiques utilisés dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Principaux antibiotiques utilisés per os dans l'infection à PA.

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

Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA.

Nom	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Ticarilline (± acide clavulanique)	250 (E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A) Maxi 20/kg/j acide clav (E) Maxi 1 200 mg/j acide clav (A)	3 à 4	= (A) > (E)
Pipéracilline (± tazobactam ; AMM si âge > 12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4	=
Ceftazidime	200-250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue (dose de charge)	>
Aztréonam (AMM chez l'adulte)	150-200 Maxi 12 g/j	3	>
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3	>
Meropenem (indication hors AMM chez l'enfant)	120 à 160 Maxi 6 g/j	3 à 4	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Amikacine	20-30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5 g	1 à 3	>
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Colistine	0,1-0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3	>

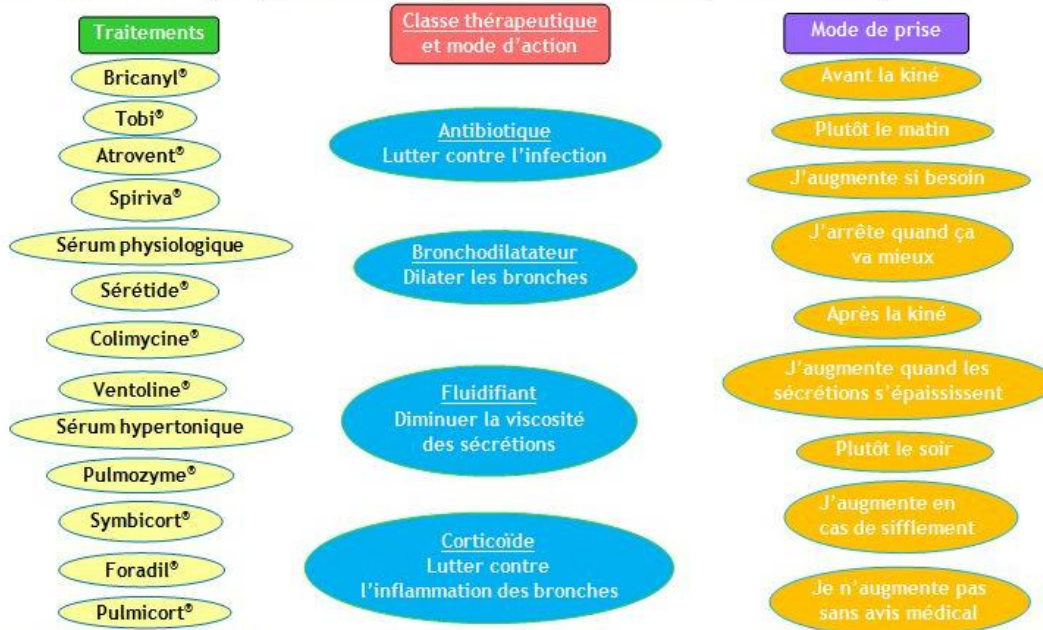
Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à PA.

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

Annexe 5 Outil « Aérosols et sprays »

Aérosols et sprays

Reliez chaque classe thérapeutique aux traitements que vous connaissez et à un ou plusieurs modes de prise.



Outil d'éducation thérapeutique _ CRCM Adulte de Lille

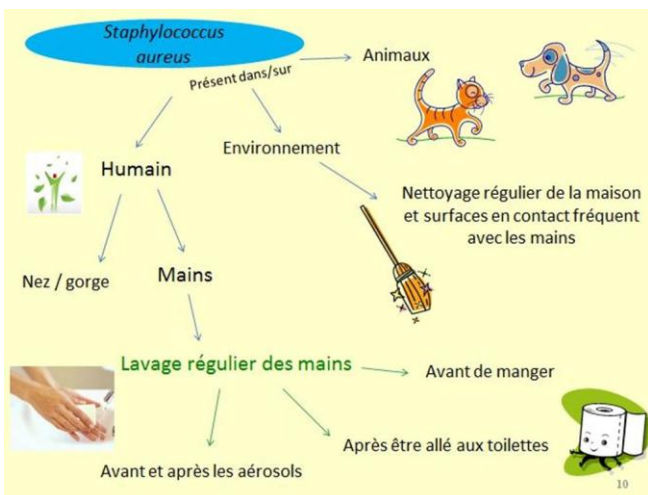
Annexe 6 Quelques diapositives de l'outil en cours « ECBC, bactéries et antibiothérapie »

Quelques questions pour tester vos connaissances!

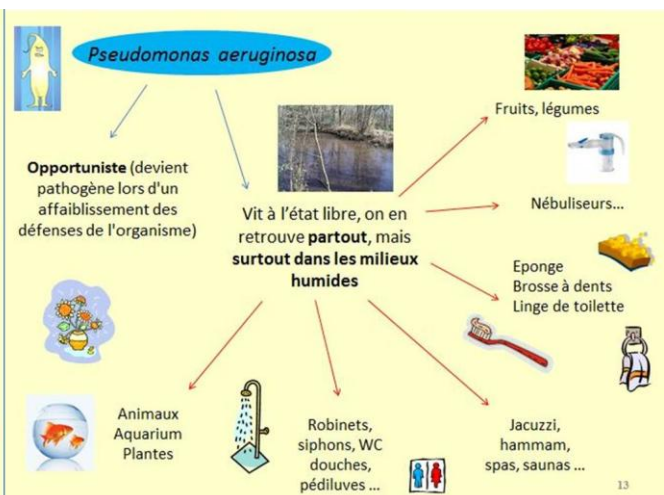
- Pourquoi votre mucoviscidose favorise-t-elle la présence de germes dans les bronches ?
- Qu'est-ce qu'un ECBC ?
- Quelles sont les bactéries que l'on retrouve dans votre examen de crachat ?
- Avez-vous une bactérie sensible, résistante ou multirésistante dans vos crachats ?
- Où trouve-t-on le *Pseudomonas* dans le milieu environnant ?
- Quelles précautions prenez-vous pour vous et pour les autres ?
- Quels sont les traitements adaptés pour lutter contre vos germes ?
- Sous quelle forme (inhalé, voie orale, IV)?
- Comment évaluez-vous l'efficacité de votre traitement antibiotique?

2

3



10



13

Salle de bain et cuisine

- Verser un peu d'**eau de Javel** dans les canalisations (1/sem).
- Nettoyage lavabo/douche/WC à l'eau de Javel régulièrement

Changer tous les jours si possible

Linge de toilette

Eponge

Robinet, siphons, WC, douches...

Brosse à dents

Laisser couler un peu d'eau avant utilisation

Préférer les lavettes et étendre pour séchage après utilisation

- Sécher après utilisation
- Changer 1 fois par mois

14

A éviter
Sinon ne pas nettoyer l'aquarium soi-même

Animaux
Aquarium
Plantes

Jacuzzi, hammam, saunas

Douches de piscine, pédiluves

Nébuliseurs...

Fruits, légumes

A éviter

Passer rapidement

Tous les jours:
Laver au savon/liquide vaisselle (ainsi qu'après chaque utilisation)

- puis - Rincer à l'eau
- puis - Désinfection
- puis - Séchage

- Laver avant consommation
- Préférer éplucher si légumes mangés crus

15

Qu'est-ce qu'un ECBC?

- **ECBC** : Examen CytoBactériologique des Crachats
- **But**: Connaître les bactéries présentes dans les sécrétions bronchiques
- **Comment est-il fait?** Observation au microscope (examen direct) puis culture dans des boîtes de pétri pour identifier les bactéries.
- **Durée**: Cela peut prendre du temps pour avoir les résultats car cela dépend du temps de croissance des bactéries

5

Les exacerbations

Apparition d'hémoptysies

Dyspnée

Diminution de la tolérance à l'exercice physique

Absentéisme

Perte d'appétit

Perte de poids

Apparition de fièvre

Modification des signes à l'auscultation

Fatigue

Modification de la toux

Modification aspect et quantité des expectorations

Signes pouvant être présents en cas d'exacerbation

18

Bibliographie

1. Quinton PM. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiological Reviews*. 1999;79(1):S3 -S22.
2. Rokitansky K. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*. Wien: Braumüller und Seidel; 1842.
3. Brownlee K, Conway S, Denton M, et al. Cystic Fibrosis Medicine. *CFMedicine*. Available at: <http://www.cfmedicine.com/>. Consulté le septembre 1, 2011.
4. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Celiac syndrome with congenital cystic fibromatosis of the pancreas and bronchiectasis. *Wiener Medizinische wochenschrift*. 1936;(86):753-756.
5. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344-399.
6. Donald AB, Lindberg MD, Tenley E, et al. Changing the Face of Medicine | Dr. Dorothy Hansine Andersen. *Changing the face of medicine*. 2008. Available at: http://www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_8.html. Consulté le septembre 1, 2011.
7. Farber S, Shwachman H, Maddock CL. Pancreatic Function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. *J Clin Invest*. 1943;22(6):827-838.
8. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome: V. Genetics of Cystic Fibrosis of the Pancreas With a Consideration of Etiology. *Am J Dis Child*. 1946;72(1):62-80.
9. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-563.
10. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-549.
11. Marchand M, Jarreau C, Chauffert M, et al. Le test de la sueur. *Annales de Biologie Clinique*. 1998;59(2):215-21.
12. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum. Gene Ther*. 1995;6(4):445-455.
13. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 1981;305(25):1489-1495.
14. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983;301(5899):421-422.
15. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985;230(4729):1054-1057.
16. Knowlton RG, Cohen-Haguenauer O, Van Cong N, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature*. 1985;318(6044):380-382.

17. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-1073.
18. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-1080.
19. Berger HA, Anderson MP, Gregory RJ, et al. Identification and regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-generated chloride channel. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1422-1431.
20. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science*. 1991;253(5016):202-205.
21. Haute Autorité de Santé. Etat des lieux en santé publique Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France: état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. 2009. Available at: <http://www.has-sante.fr>. Consulté le septembre 16, 2011.
22. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):126-34.
23. Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2007;2007(397):25-36.
24. Bellis G, Cazes M-H, Lemonnier L, et al. Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2008. 2011. Available at: http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/r/registredelamuco.php.
25. Bellis G, Cazes M-H, Lemonnier L, et al. Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2007. 2010. Available at: http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/r/registredelamuco.php.
26. Bellis G, Cazes M-H, Parant A, et al. Cystic fibrosis mortality trends in France. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2007;6(3):179-186.
27. Scientific Institute of Public Health. The Belgian Cystic Fibrosis Registry Annual Report 2007. 2009. Available at: https://www.wiv-isp.be/epidemiology/EPIEN/mucoen/D_2009_2505_57.pdf. Consulté le septembre 16, 2011.
28. Suzan F, Paty AC, Aouba A, Ravilly S, Jouglu E. CL022 - Evolution de la mortalité liée à la mucoviscidose en France sur la période 1981-2005. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17(6, Supplement 1):6-7.
29. Isabelle Sermet-Gaudelus, Gérard Lenoir, Patrick Berche, et al. Mucoviscidose: physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques.
30. Anon. Chromosomal location of a gene - Genetics Home Reference. National Institutes of Health; National Library of Medicine. *Genetics Home Reference. Your Guide to Understanding Genetic Conditions*. 2011. Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/chromosomallocation>. Consulté le octobre 13, 2011.
31. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman J-J. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002;1(1):13-29.
32. Becq F. CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. 2003;10(Supplement 2):S325-S332.

33. Isabelle Sermet-Gaudelus, Corinne Silly-Gaillez, Gérard Lenoir. Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas.
34. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol. Rev.* 1999;79(1 Suppl):S23-45.
35. Edelman A, Fritsch J. Différents aspects de régulation du transport ionique transépithélial dans le contexte de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 2005;8(3):135-49.
36. McNicholas CM, Nason MW Jr, Guggino WB, et al. A functional CFTR-NBF1 is required for ROMK2-CFTR interaction. *Am. J. Physiol.* 1997;273(5 Pt 2):F843-848.
37. Machen TE, Chandy G, Wu M, Grabe M, Moore HP. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and H⁺ permeability in regulation of Golgi pH. *JOP.* 2001;2(4 Suppl):229-236.
38. Rowntree RK, Harris A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. *Annals of Human Genetics.* 2003;67(5):471-485.
39. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117-133.
40. Corvol H, Flamant C, Vallet C, Clement A, Brouard J. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie.* 2006;13:57-63.
41. Julia S, Bieth E. Le conseil génétique dans la mucoviscidose = Genetic counseling and cystic fibrosis. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2000;17(3 BIS):807-811.
42. Lalau G. Diagnostic de la mucoviscidose. 2010.
43. Georges M. Gène CFTR et infertilité masculine en 2001 Conseil génétique, diagnostic prénatal, diagnostic pré-implantatoire. *Andrologie.* 2001;11:204-208.
44. Paterlini Bréchet P, Mouawia H, Saker A. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie.* 2011;18(1):111-118.
45. Kassis M, Galacteros F, Ferec C, Delpech M. Place du conseil génétique en médecine foetale. *EMC (Elsevier Masson SAS).* 2005;Pédiatrie - Maladies Infectieuses(4-002-T-10).
46. Caquet R. *250 examens de laboratoire: Prescription et interprétation.* Elsevier Masson; 2010.
47. Gaillard O. La trypsine (TIR) Immunoreactive trypsin. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2003;18:254-255.
48. Farriaux JP. Neonatal screening for cystic fibrosis: a new program in France and a new challenge. *Annales de Biologie Clinique.* 2002;60(1):13-14.
49. Dorche C, Cheillan D, Porstchevalier F. Les paramètres biologiques du dépistage systématique néonatal de la mucoviscidose: état des lieux après deux ans de fonctionnement en France. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2004;19:351-356.
50. Matran R, Perez T, Neve V, Robin S, Nevriere R. Actualités sur les explorations diagnostiques de la mucoviscidose.

51. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17:1349-1358.
52. Rota M, Nguyen-Khoa T, Feldmann D, et al. Recommandations pour l'exécution et l'interprétation du test de la sueur. *Annales de Biologie Clinique*. 2008;66(2):221-227.
53. Fajac I, Sermet I. Différence de potentiel nasal transepithelial. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2008;64(1):34-37.
54. Rault G, Guéganton L, Cam P, et al. *Facteurs favorisant ou limitant la mise en oeuvre des recommandations d'annonce du diagnostic de la mucoviscidose suite à un dépistage néonatal*. CRCM; 2010. Available at: http://www.centre-reference-mucosantes.fr/downloads/anndiag/AnnDiag_Synthese_Result_Oct2010.pdf. Consulté le novembre 11, 2011.
55. Rault G, Guéganton L, Cam P, et al. *Les pratiques d'annonce du diagnostic de mucoviscidose*. CRCM; 2008. Available at: http://www.centre-reference-mucosantes.fr/downloads/AnnDiag/AnnDiag_Rapport1.pdf. Consulté le novembre 11, 2011.
56. Travert G, Duhamel J, Laurans M, Brouard J. La mucoviscidose à la naissance: annonce du diagnostic et prise en charge néonatale. In: *Les Journées de Techniques avancées*; 2004. Available at: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=900. Consulté le novembre 13, 2011.
57. Stern M, Picard C, Grenet D. La mucoviscidose de l'adulte. 2002.
58. Hubert D. Mucoviscidose de l'adulte. *EMC (Elsevier Masson SAS)*. 2008;Pneumologie(6-031-A-20).
59. Deneuille E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. 2008.
60. Nguyen SH, Nguyen S, Bourouina R. *Manuel d'anatomie et de physiologie*. Editions Lamarre; 2008.
61. Salmeron S. *Pneumologie*. De Boeck Secundair; 2008.
62. Chinet T. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire. 2008.
63. Mayaud C. Pseudomonas et bronches. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007;37(6):300-304.
64. Munck A. Mucoviscidose: inflammation, stress oxydant, infection. Essais de manipulation nutritionnelle. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2009.
65. Hubert D. Mucoviscidose. *EMC - Médecine*. 2005;2(1):34-41.
66. Société française de pédiatrie, ANAES. Conférence de consensus: prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. In: Palais du Luxembourg, Paris; 2002. Available at: www.sp2a.fr. Consulté le décembre 6, 2011.
67. Simon-Rigault M-L. Comment interpréter une EFR (exploration fonctionnelle respiratoire)? 2008. Available at: http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=11&ved=0CHMQFjAK&url=http%3A%2F%2Fwww.msa44-85.fr%2Ffiles%2Fmsa00%2Fmsa00_1239197949973_COMMENT_INTERPR_TER_UNE_EFR.pdf&ei=Lu

HxT_nbKc-

4hAf12u2HDQ&usg=AFQjCNHkLD2Ow5i1hFbrZs7ux0iktedBcQ&sig2=wffd4DZ7nw6UfyBU1r75uw.

Consulté le juillet 2, 2012.

68. Council FP, Karila C, Bourgeois ML, et al. Mucoviscidose : du bon usage des explorations fonctionnelles respiratoires. 2008.
69. Pouessel G, Santos C, Thumerelle C, et al. Reproductibilité du test de marche en navette chez des enfants atteints de mucoviscidose. 2008.
70. Pouessel G, Morillon S, Bonnel C, et al. Tests de marche : une avancée dans l'évaluation fonctionnelle cardiorespiratoire. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13(3):277-283.
71. Veale D, Pilat C. Question 3-8. Le test de la navette. 2008.
72. R. Jankowski. Le nez de l'insuffisant respiratoire. Polypose nasale et mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires. Supplément*. 18(1).
73. Munk A. Atteinte digestive de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):197-203.
74. Stevens A, Lowe J. *Anatomie pathologique générale et spéciale*. De Boeck Supérieur; 1997.
75. Médart J. *Manuel pratique de nutrition: l'alimentation préventive et curative*. De Boeck Supérieur; 2009.
76. Bernard J-P, Lombardo D, Mas E. Physiologie du pancréas exocrine - EM|Premium. *EMC (Elsevier Masson SAS)*. 2006;Gastro-entérologie(9-000-E-10).
77. Robert J-J. Diabète de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):217-24.
78. Lacaille F. Atteinte hépatique dans la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):204-11.
79. Sogni P, Hubert D, Chryssostalis A. Atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2008.
80. Durieu I. Fécondité et mucoviscidose: prise en charge de la grossesse. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1999;16(3):347.
81. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:212-225.
82. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, et al. Low Bone Mineral Density in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007;175(9):951-957.
83. Ravilly S, Papin M, Vuilliez A. Aérosolthérapie par nébulisation. 2012. Available at: <http://www.vaincrelamuco.org>. Consulté le juillet 25, 2012.
84. Giniès J-L, Urban T. Prise en charge du patient mucoviscidosique. 2008.
85. Dubus J-C, S. Ravilly pour le GA (GAT) de la S et le GA et M (GRAM) de la SF de la M. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. 2008.

86. Diot P, Vecellio-None L, Varaigne F, Marchand S, Lemarié E. Place de la rhDNase dans la mucoviscidose. 2008.
87. Pin I, Brémont F, Clément A, Sardet A. Prise en charge de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose chez l'enfant. 2008.
88. Marguet C, Couderc L. Prise en charge respiratoire de la mucoviscidose (en dehors de l'antibiothérapie et de l'insuffisance respiratoire chronique). *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):166-72.
89. Le Bourgeois M, Vrielynck S. Infection bronchopulmonaire dans la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):175-81.
90. Clément A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux. Azithromycine et mucoviscidose : l'efficacité se confirme. 2008.
91. Baculard A. Les infections fongiques dans la mucoviscidose. *Journal de mycologie médicale*. 9(1):24-29.
92. Reychler G, Coppens T, Leonard A, Palem A, Lebecque P. Mucoviscidose : les techniques instrumentales de désencombrement des voies aériennes. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012;29(2):128-137.
93. Beltramo F, Derelle J. Mucoviscidose: Techniques et indications de la kinésithérapie dans le traitement de l'atteinte bronchopulmonaire et de ses conséquences.
94. Storni V. Place de la kinésithérapie respiratoire chez le nourrisson dépisté. 2008.
95. Delaunay J-P. Kinesithérapie respiratoire chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):182-90.
96. Bonnette P. Transplantations pulmonaires. 2008.
97. Lenoir G, Vrielynck S, Sermet-Gaudelus I, Souilamas R. Transplantation pulmonaire pédiatrique et mucoviscidose. *Pédiatrie - Maladies infectieuses*. 4(025):F-10.
98. Mosnier-Pudar H. Le diabète de la mucoviscidose. 2008.
99. Badet F. Quelle est la prise en charge de l'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose? 2008.
100. Chapron J, Zuber B, Kanaan R, et al. Prise en charge des complications aiguës sévères chez l'adulte mucoviscidosique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011;28(4):503-516.
101. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. 2008.
102. Duhamel JF, Laurans M, Brouard J, Lenoir G. La prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):191-196.
103. Munck A, Gérardin M, Navarro J. Mucoviscidose Prise en charge nutritionnelle. 2008.

104. Munck A, Dray X. Nutrition et mucoviscidose chez l'adulte. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2006;20(4):215-220.
105. Bellon G. Mucoviscidose: organisation de la prise en charge. *Archives de Pédiatrie*. 2012;19(S1):44-46.
106. Lang AB, Rådeberg A, Schöni MH, et al. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004;23(6):504-510.
107. Anon. Association de lutte contre la mucoviscidose - Vaincre La Mucoviscidose. Available at: <http://www.vaincrelamuco.org/>. Consulté le octobre 5, 2012.
108. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. 2012. Available at: <http://e-supplement-muco.com/journal/vaccination-des-patients-atteints-de-mucoviscidose>. Consulté le décembre 15, 2012.
109. Leblond A-L, Lemarchand P. Thérapie génique et cellulaire des maladies respiratoires. *EMC Pneumologie*. 1-7:37.
110. Anon. Cystic Fibrosis Foundation - Drug Development Pipeline. Available at: <http://www.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>. Consulté le mars 27, 2013.
111. Anon. Bronchitol - Pharmaxis. Available at: <http://www.pharmaxis.com.au/bronchitol>. Consulté le octobre 29, 2012.
112. Anon. Aztreonam for Inhalation Solution, an Aerosolized Antibiotic for the Treatment of Pseudomonas Airway Infection in Patients with Cystic Fibrosis. 2012. Available at: <http://www.touchrespiratory.com/articles/aztreonam-inhalation-solution-aerosolized-antibiotic-treatment-pseudomonas-airway-infection>. Consulté le octobre 29, 2012.
113. Vandevanter DR, Geller DE. Tobramycin administered by the TOBI[®] Podhaler[®] for persons with cystic fibrosis: a review. *Med Devices (Auckl)*. 2011;4:179-188.
114. Anon. Anti-Pseudomonas Activity of KaloBios' sanofi pasteur's KB001 May Prevent Serious Lung Infections and Limit Damaging Inflammation | KaloBios. Available at: <http://kalobios.com/anti-pseudomonas-activity/>. Consulté le novembre 26, 2012.
115. Lazaar AL, Sweeney LE, MacDonald AJ, et al. SB-656933, a novel CXCR2 selective antagonist, inhibits ex vivo neutrophil activation and ozone-induced airway inflammation in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):282-293.
116. Dormer RL, Harris CM, Clark Z, et al. Sildenafil (Viagra) corrects $\Delta F508$ -CFTR location in nasal epithelial cells from patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):55-59.
117. Noel S, Dhooghe B, Leal T. PDE5 Inhibitors as Potential Tools in the Treatment of Cystic Fibrosis. *Frontiers in pharmacology*. 2012.
118. Anon. KALYDECO[™] (ivacaftor) tablets. Available at: <http://www.kalydeco.eu/>. Consulté le décembre 7, 2012.
119. Leonard A, Leal T, Lebecque P. Mucoviscidose: l'espace bleu entre les nuages? *Archives de Pédiatrie*. 2012.

120. Sermet-Gaudelus I, Boeck KD, Casimir GJ, et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182(10):1262-1272.
121. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2011;38(1):59-69.
122. Pettit RS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. *Ann Pharmacother.* 2012;46(7-8):1065-1075.
123. Anon. Combined Kalydeco & VX-809 Clinical Trial FAQs - CF Foundation. Available at: <http://www.cff.org/research/ClinicalResearch/FAQs/CombinedKalydeco-VX-809/>. Consulté le décembre 10, 2012.
124. He L, Kota P, Aleksandrov AA, et al. Correctors of Δ F508 CFTR restore global conformational maturation without thermally stabilizing the mutant protein. *FASEB J.* 2012.
125. Anon. Vertex research and development Pipeline. Available at: <http://www.vrtx.com/research-development/pipeline>. Consulté le décembre 10, 2012.
126. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, et al. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;54(2):248-257.
127. Pauchet-Transversat A-F. Education Thérapeutique du Patient. Guide méthodologique et recommandations. 2008.
128. HAS. Recommandations. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. 2007.
129. David V, Igouane J, Ravilly S. L'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose : quelles compétences pour le patient ? 2008.
130. Gagnayre R. L'éducation thérapeutique et les compétences du patient. 2008.
131. Gagnayre R, D'Ivernois JF. *Apprendre à éduquer le patient*. 2e édition. Paris: Vigot; 2004.
132. David V, Igouane J, Ravilly S, et al. Éducation thérapeutique et mucoviscidose de l'enfant: compétences, objectifs et conducteurs. *Archives de Pédiatrie.* 2008;15(5):750-752.
133. Anon. Centre de Référence Maladies Rares Mucoviscidose de Nantes. Available at: <http://www.centre-referance-muco-nantes.fr/>. Consulté le février 10, 2013.
134. David V, Igouane J, Greffier C, et al. Le conducteur pédagogique : une aide pour mener des séances d'éducation thérapeutique. 2008.
135. Vidal. eVIDAL. Available at: <http://www.evidal.fr>. Consulté le février 10, 2013.
136. Chauvelot F. Mucoviscidose. Tobi, Tobi Podhaler: Tobramycine. *Le Moniteur des pharmacies.* 2012;(2950).
137. WK Pharma. Médicament à délivrance particulière. Pulmozyme: Dornase alfa - Mucoviscidose. *Le Moniteur des pharmacies.* 2006;(2630).

138. WK Pharma. Cahier formation Moniteur des pharmacies. Les antibiotiques: 15 cas pratiques. 2013.
139. Schenckéry J, Lefort L. Cahier formation Moniteur des pharmacies. La mucoviscidose. 2007.
140. WK Pharma. Cahier formation Moniteur des pharmacies. L'aérosolthérapie par nébulisation. 2009.
141. PulmoMed. *Utilisation des aérosols et nébuliseurs PARI*.
142. Reychler G, Dupont C, Dubus JC. Hygiène du matériel de nébulisation : enjeux, difficultés et propositions d'amélioration. 2008.
143. Anon. Haute autorité de Santé. Available at: www.has-sante.fr. Consulté le mars 27, 2013.
144. PulmoMed. Système d'aérosolthérapie électronique eFLOW Rapid. Available at: http://www.pulmomed.fr/pages_produits/systemes_aerosols/systemes_aerosols_eFLOW.htm. Consulté le février 10, 2013.
145. WK Pharma. Cahier formation Moniteur des pharmacies. Asthme: Bien utiliser le matériel. 2006.
146. Vaincre la mucoviscidose. L'adulte muco et son alimentation. 2007. Available at: <http://www.vaincrelamuco.org>. Consulté le février 10, 2013.



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Broux Pierre

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 22 / 05 / 2013 à 18h00 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller de thèse:

Nom : DINE

Prénom : Thierry

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/3/2013

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 25/3/2013

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen
L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : BROUX
Prénom : Pierre

Titre de la thèse : Mucoviscidose et éducation thérapeutique

Mots-clés : Mucoviscidose, Protéine CFTR, Mutation , Génotype, Gènes modificateurs, Conseil génétique, Tests de la fonction respiratoire, Diabète, Pancrelipase, Aérosolthérapie, Dornase alfa, Antibiothérapie, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae type B, Staphylococcus aureus, Kinésithérapie, Transplantation, Éducation thérapeutique du patient, Interactions médicamenteuses.

Résumé :

La mucoviscidose est une maladie héréditaire, dont le dépistage est systématique à la naissance, et liée à la mutation du gène CFTR. Celui-ci code pour la protéine CFTR qui est un canal chlore. La mucoviscidose touche principalement les fonctions respiratoire, digestive et sudoripare. La prise en charge est complexe, d'autant plus si le patient a subi une greffe. Les traitements visent à diminuer les signes cliniques, à améliorer la qualité de vie et à traiter les infections. Néanmoins, ils restent nombreux, difficiles et chronophages. Par conséquent, la mise en place de protocole d'éducation thérapeutique du patient est intéressante pour aider le patient à mieux vivre avec sa maladie. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique est encore assez marginal, même si la loi HPST va dans le sens du développement du rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique. Le pharmacien peut déjà participer au bon usage du médicament, être attentif aux interactions médicamenteuses et être un conseiller et un soutien pour le patient et sa famille.

Membres du jury :

Président : Monsieur Dine Thierry,
Professeur de Pharmacie clinique, Université Lille 2,
Praticien hospitalier, Centre hospitalier d'Haubourdin

Assesseur : Monsieur Kambia Kpakpaga Nicolas,
Maitre de conférences en pharmacie clinique

Membre extérieur : Monsieur Kozak Vincent,
Docteur en Pharmacie à Eleu-dit-Leauwette