

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

**Soutenue publiquement le 27 janvier 2022,
Par Mlle WINKLER Juline**

Physiopathologie de la mucoviscidose et conseils à l'officine

Membres du jury :

Président : Mr CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Lille

Directeur de thèse : Mr HERMANN Emmanuel, Maître de conférences, Lille

Assesseur(s) : Mme DROBINSKI-DEWALCKENAERE Cécile, Pharmacien titulaire,
Bois-Grenier

Mme MOREAU Camille, Pharmacien adjoint, Nantes

Faculté de Pharmacie 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>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Carnoy, Professeur des Universités à Lille d'avoir accepté de présider ma soutenance de thèse et pour ses enseignements.

A Monsieur Hermann, Maître de conférences à Lille pour m'avoir accompagné et guidé lors de la rédaction de cette thèse ainsi que votre réactivité et votre disponibilité.

A Madame Drobinski-Dewalckenaere, Pharmacien titulaire à Bois-Grenier pour votre bienveillance et pour les connaissances que vous m'avez transmises ainsi que d'avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance.

A Camille, Pharmacien adjoint à Nantes pour l'accompagnement lors de mon stage de 6ème année et l'aide apportée qui m'a fait grandir et avancer dans mon parcours ainsi que d'avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance.

A l'ensemble des professeurs, maîtres de stage et intervenants qui ont participé à ma formation.

A mes parents, qui ont été présents pendant ces nombreuses années d'études et ont fait le maximum pour que je ne manque de rien et que je puisse arriver au bout de ces études.

A Antoine et Quentin mes frères et Théa ma sœur, qui m'ont soutenu et qui ont toujours été là pour moi.

A Yanis, pour son soutien infaillible, sa patience et son aide ainsi que d'être à mes côtés dans la vie de tous les jours. A sa famille pour leurs bonnes ondes et leur soutien.

A ma Marraine, mon tonton, mon cousin Julien et ma Maminou d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenu et écouté en toute circonstance.

A ma Clara, mon âme-sœur qui a toujours eu foi en moi bien plus que moi-même, et avec qui j'aurais aimé pouvoir partager tous ces moments et bien d'autres. Tu me manques tellement.

A Sandra et Nicolas, d'être vous tout simplement et de faire partie de ma vie ainsi que de m'avoir aidé dans la rédaction de cette thèse. A Carole et Bruno, pour votre soutien et l'accueil dans votre famille.

A mes amis que je ne vais pas citer un par un, ils se reconnaîtront, pour leur soutien.

A mes collègues Lætitia et Aurore, pour leur bonne humeur et les moments partagés, mention spéciale à Lætitia pour les heures passées à lire cette thèse.

Sommaire

Liste des figures	17
Listes des tableaux.....	18
Liste des abréviations.....	19
Introduction générale.....	21
Partie I : La mucoviscidose.....	23
Chapitre 1 : Épidémiologie	23
A) Démographie	23
B) Espérance de vie.....	25
Chapitre 2 : Notion de génétique.....	27
A) Le gène CFTR	27
B) La protéine CFTR	27
C) Les mutations	29
1. Les mutations les plus fréquentes.....	29
2. Classification selon le degré de pathogénicité	30
3. Classification selon l'atteinte fonctionnelle	31
D) Transmission	33
Chapitre 3 : Diagnostic de la mucoviscidose.....	35
A) Diagnostic préimplantatoire	35
B) Diagnostic prénatal.....	36
C) Diagnostic néonatal.....	37
D) Diagnostic tardif.....	40
Chapitre 4 : Physiopathologie de la mucoviscidose	41
A) Symptomatologie.....	41
1. Sphère ORL	42
2. Sphère métabolique.....	43
B) Arbre respiratoire	44
1. Anatomie	44
2. Physiologie.....	45
C) Pancréas	48
D) Intestin.....	50
E) Foie.....	52
F) Appareil reproducteur.....	54
G) La peau	55
H) Risque de cancer	55
Partie II : Rôle du pharmacien dans la prise en charge et conseils à l'officine	57
Chapitre 1 : Prise en charge.....	57
A) Bilans.....	58
1. Bilan de l'état général.....	59
1.1 Bilan sanguin	59
1.2 Bilan staturo-pondéral.....	59
2. Bilan respiratoire	60
2.1 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)	60
2.2 Imagerie du thorax.....	61
2.3 Analyse des germes dans les crachats.....	62
3. Bilan digestif.....	63
3.1 Échographie abdominale	63
3.2 Métabolisme des sucres	63
B) Traitements.....	64
1. Médicaments de la sphère ORL.....	64
1.1 Antibiotiques	64

1.1.1 Actifs sur <i>Staphylococcus aureus</i>	65
1.1.2 Actifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67
1.1.3 Actifs sur <i>Haemophilus influenzae</i>	69
1.1.4 Actifs sur <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	69
1.1.5 Actifs sur <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	70
1.1.6 Actifs sur les mycobactéries non tuberculeuses (MNT)	70
1.1.7 Actifs sur <i>Burkholderia cepacia</i>	70
1.2 Antifongiques	71
1.3 Anti-inflammatoires	71
1.3.1 Azithromycine	71
1.3.2 Corticothérapie	71
1.3.3 Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).....	72
1.4 Aérosolthérapie	72
1.4.1 Solution à nébuliser	72
1.4.2 Spray de solution à inhaler	74
1.4.3 Poudre à inhaler	75
1.5 Oxygénothérapie	77
2. Médicaments de la sphère métabolique.....	78
2.1 Enzymes pancréatiques.....	78
2.2 Acide biliaire.....	78
2.3 Anti-diabétique	78
3. Autres médicaments	79
3.1 Supplémentation vitaminique.....	79
3.1 Prévention de la déminéralisation osseuse.....	80
3.2 Prévention de la perte de chlore	80
C) Nouveaux traitements.....	81
1. Thérapie protéique	81
1.1 KALYDECO®.....	82
1.2 ORKAMBI®.....	84
1.3 SYMKEVI®	85
1.4 KAFTRIO® et TRIKAFTA®.....	86
2. Thérapie génique	87
D) Kinésithérapie.....	88
E) Greffe.....	89
Chapitre 2 : Règles hygiéno-diététiques.....	91
A) Environnement	91
B) Nutrition	94
C) Vaccination	96
Chapitre 3 : Analyse du questionnaire à l'intention des équipes officinales	99
A) Introduction	99
B) Les réponses	100
1. Population ayant répondu	100
2. Différences entre population « formée » et population « non formée »...	102
C) Conclusion.....	104
Conclusion/Discussion	107
Annexes	109
.....	113
Bibliographie.....	119

Liste des figures

Figure 1 : Évolution du nombre de patients entre 1992 et 2018

Figure 2 : Pyramide des âges

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

Figure 4 : Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus)

Figure 5 : Schéma de la structure du canal CFTR

Figure 6 : Structure 3D de la protéine CFTR

Figure 7 : Mécanisme d'ouverture et de fermeture du canal

Figure 8 : Schéma de la transmission de la mucoviscidose

Figure 9 : Schéma des étapes de biopsie possible pour le diagnostic préimplantatoire

Figure 10 : Mesure de la différence de potentiel nasal chez un sujet en bonne santé (a) et un sujet atteint d'une mucoviscidose (b)

Figure 11 : Arbre décisionnel du diagnostic de mucoviscidose

Figure 12 : Schéma des voies aériennes supérieures

Figure 13 : Schéma des voies aériennes inférieures

Figure 14 : Répartition des germes respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose en 2018

Figure 15 et 16 : Courbe de poids, taille et IMC fille et garçon moyen jusque l'âge de 18 ans

Figure 17 : Caractéristiques des personnes ayant répondu au questionnaire

Figure 18 : Effectifs en fonction du poste occupé pour les Hauts-de-France comparé aux autres régions

Figure 19 : Réponse à la question « Pour vous, quels organes sont touchés lorsqu'un patient est atteint de mucoviscidose ? »

Listes des tableaux

Tableau 1 : Classification des mutations de CFTR en fonction de leurs conséquences cliniques et exemples de mutations

Tableau 2 : Classes de mutations de CFTR en fonction du mode d'action et exemples de mutations

Tableau 3 : Implication des différents organes en pourcentage

Tableau 4 : Patients touchés en pourcentage en fonction des atteintes sur l'année 2018

Tableau 5 : Exemple de vitamine ou de mélange vitaminique disponible en officine

Tableau 6 : Les spécialités disponibles pour la thérapie protéique

Tableau 7 : Formes disponibles de Kalydeco®, indications et posologies

Tableau 8 : Formes disponibles d'Orkambi®, indications et posologies

Tableau 9 : Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents

Tableau 10 : Effectifs ayant bénéficié d'une formation en fonction du poste occupé et leurs âges

Tableau 11 : Réponses aux questions des populations "formées" et "non formées"

Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADNfc : Acide DésoxyriboNucléique fœtal circulant

ADP : Adénosine DiPhosphate

AGMI : Acide Gras Mono-Insaturé

AGPI : Acide Gras Poly-Insaturé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ARN : Acide RiboNucléique

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ATP : Adénosine TriPhosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

BPDO : Bonne Pratique de Dispensation à domicile de l'Oxygène à usage médical

CBAVD : Absence Bilatérale des Canaux Déférents

CFLD : Cystic Fibrosis Liver Disease

CFRD : Cystic Fibrosis Related Diabetes

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CFTR-RD : CFTR-Related Disorders

CRCM : Centre de Ressources et de Compétances de la Mucoviscidose

CYP450 : Cytochrome P450

DHA : Acide DocosaHéxaénoïque

DIOS : Syndrome Obstructif Intestinal Distal

DLCO : Capacité de Diffusion du Monoxyde de Carbone

DPN : Différence de Potentiel Nasal

DPI : Diagnostic PréImplantatoire

DPNI : Diagnostic Prénatal Non Invasif

Dr : Docteur

EAL : Exploration des Anomalies Lipidiques

ECBC : Examen CytoBactériologique des Crachats

EFR : Exploration Fonctionnelles Respiratoires

EPA : Acide EicosaPentaénoïque
FRV : Volume Résiduel Fonctionnel
FISH : Hybridation Fluorescente In Situ
FIV : Fécondation In Vitro
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HP : Hypertension Portale
HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire
IM : Intra-Musculaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
IV : Intra-Veineuse
Kb : Kilobase
MCB : Milieu pour Bactérie du Colon
MMAD : Mass Median Aerodynamic Diameter
NFS : Numération Formule Sanguine
ORL : Oto-Rhino-Laryngologique
PaO2 : Pression partielle en Oxygène
pCO2 : Pression en Dioxyde de Carbone
PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
pO2 : Pression en Oxygène
PPI : Pour Préparation Injectable
PUI : Pharmacie à Usage Interne
SaO2 : Saturation artérielle en Oxygène
SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline
SASM : Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline
SIBO : Small Intestinal Bactérial Overgrowth
SpO2 : Saturation sanguine en Oxygène
SRC : Sarcome de Rous
TDM : TomoDensitoMétrie
TIR : Trypsine ImmunoRéactive
TLR : Toll-Like Receptor
UE : Union Européenne
UI : Unité International
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Introduction générale

La mucoviscidose est une maladie d'origine génétique. Décrite il y a bien longtemps comme « la maladie du baiser salé », on pensait que les enfants étaient ensorcelés et condamnés à mourir précocement. C'est en 1936 que pour la première fois un pédiatre Suisse, Guido Fanconi, décrit une « fibrose kystique du pancréas et broncheectasie » (1,2). En 1938, a lieu la première description moderne de la mucoviscidose, où elle devient une maladie à part entière grâce au Docteur Dorothy Hansine Anderson, pédiatre américain (3). Ses observations sont fondées sur les autopsies des enfants décédés de malnutrition. Le terme « *mucoviscidosis* » élaboré à partir des mots « mucus » et « visqueux », fût employé par le Dr Sydney Farber. Il était persuadé que la maladie ne s'arrêtait pas uniquement au pancréas et qu'un nom plus général serait plus adapté. En 1963, un groupe d'experts américains mettent au point un guide pour la mucoviscidose sur le diagnostic et le management, où sera notamment décrit le test à la sueur toujours utilisé aujourd'hui. Le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est découvert en 1989. Un peu plus tard les preuves que CFTR est un canal seront apportées. Avec l'avancé de la génétique et le séquençage du génome les mutations responsables de la maladie ont pu être mises en évidence au fur et à mesure.

La mucoviscidose est une maladie connue de la population générale, notamment par les personnalités qui en ont été victime. Comme, par exemple le chanteur Grégory Lemarchal qui a mis en lumière la maladie lors de sa participation à Star Academy. Mais l'étendu des symptômes ainsi que l'impact sur la vie des patients, ne l'est pas forcément. La mucoviscidose est une pathologie qui touche de nombreux organes et qui peut prendre différentes formes selon les patients, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Le pharmacien aura de ce fait un rôle de centralisation des traitements et a fortiori de conseils concernant les différents traitements prescrits.

Il semble opportun de s'intéresser au rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie c'est pourquoi cette thèse se déroulera en deux parties, la première concernant la maladie, la génétique, le diagnostic ainsi que les manifestations cliniques. La deuxième portera sur la prise en charge du patient et ce que l'on peut apporter en tant que pharmacien. Enfin grâce à un questionnaire transmis aux équipes officinales il est possible d'évaluer le niveau de formation des équipes et leur sentiment face aux conseils et à la délivrance des traitements spécifiques de la mucoviscidose.

Partie I : La mucoviscidose

Chapitre 1 : Épidémiologie

A) Démographie

La mucoviscidose est une maladie congénitale monogénique récessive c'est à dire que c'est une maladie héréditaire, qui touche un gène dont les deux exemplaires sont défectueux. Elle touche environ 70 000 personnes dans le monde. C'est la maladie létale la plus fréquente dans la population caucasienne dès l'enfance. La mucoviscidose possède une incidence variable selon les populations : elle touche 1/6000 naissances dans l'Europe du Nord et Centrale, est très rare chez les populations asiatiques, touchant 1/350000 naissances au Japon et est plus fréquente au Moyen-Orient avec une incidence de 1/2560 naissances en Jordanie (4).

En France, on estime que 1 nouveau-né sur 4500 en moyenne sera touché par la mucoviscidose et 1 individu sur 33 environ est porteur « sain » (5). On dénombre 7180 personnes atteintes dont 57,4% d'adultes en 2018 contre environ 1500 patients dont 17,8% d'adultes en 1992 (Fig.1).

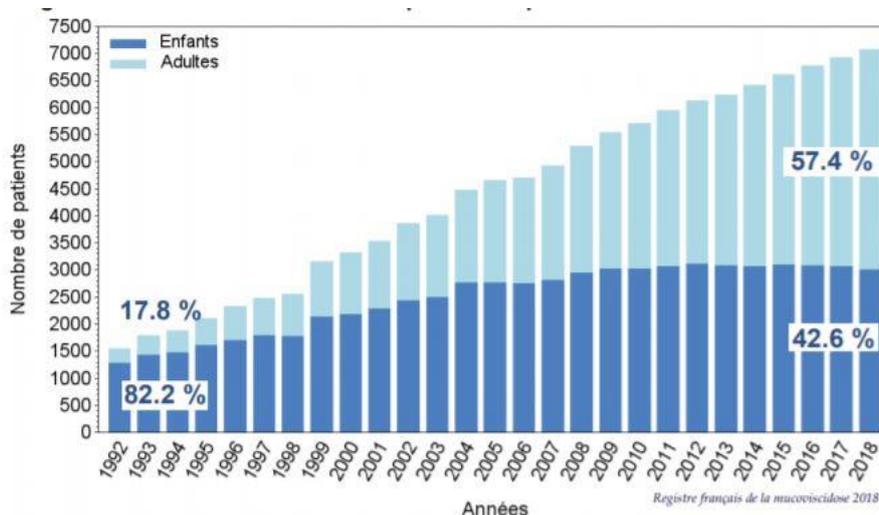


Figure 1 : Évolution du nombre de patients entre 1992 et 2018 (6).

On constate grâce à la figure 1 l'évolution importante du nombre de patients atteignant l'âge adulte. On observe donc que les années de recherches ainsi que le dépistage précoce de la maladie ont une influence bénéfique sur l'évolution de la maladie.

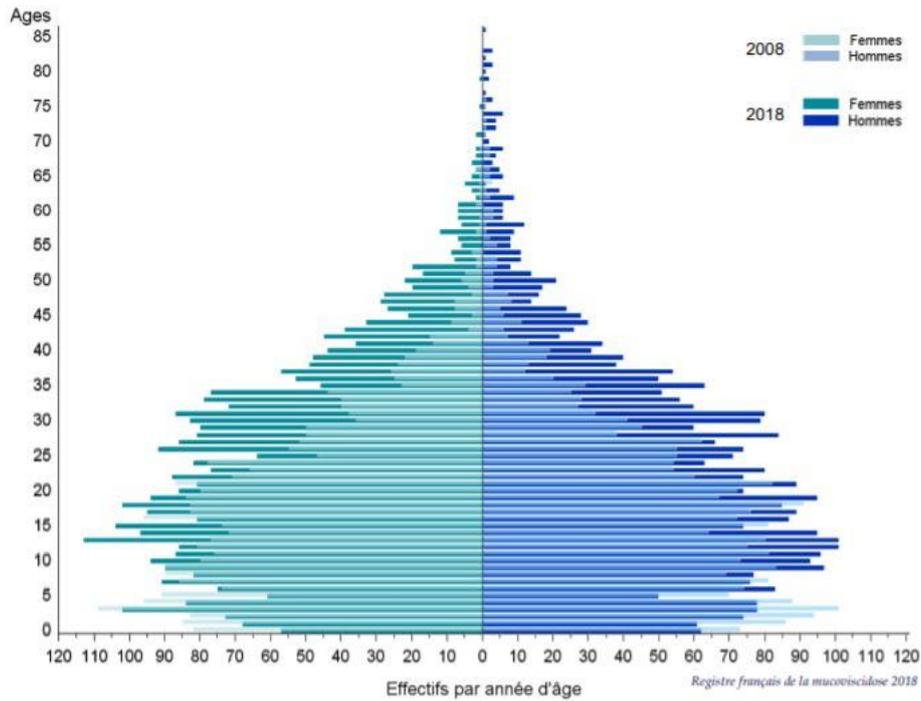


Figure 2 : Pyramide des âges (6).

La figure 2 représente l'effectif d'hommes et de femmes atteints par année d'âge en 2008 et en 2018. On remarque une fois de plus qu'en 10 ans, les patients atteignent plus aisément l'âge adulte.

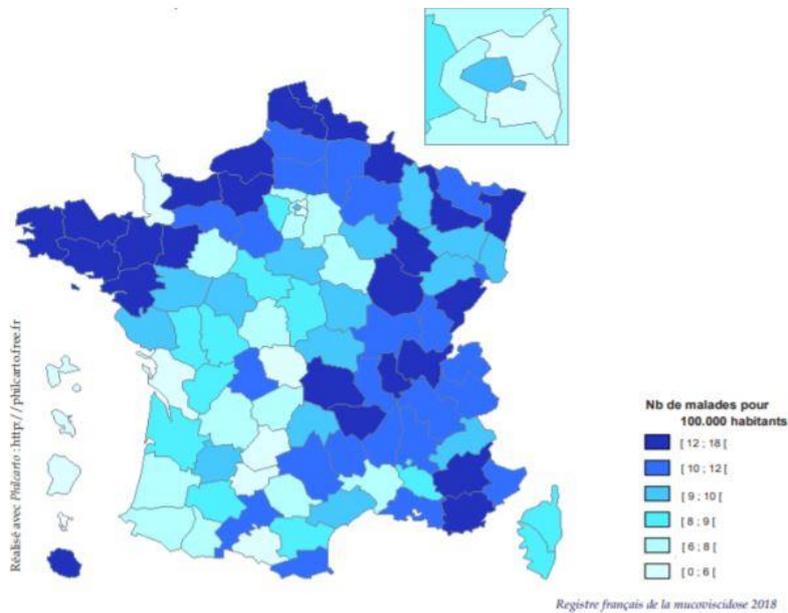


Figure 3 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants) (6).

En France la répartition géographique des patients est inégale. La prévalence plus importante dans le Nord que dans le Sud (Fig. 3). Dans la partie Nord de la France la prévalence est globalement entre 10 à 18 malades pour 100 000 habitants contre 0 à 8 malades pour 100 000 habitants dans la partie Sud.

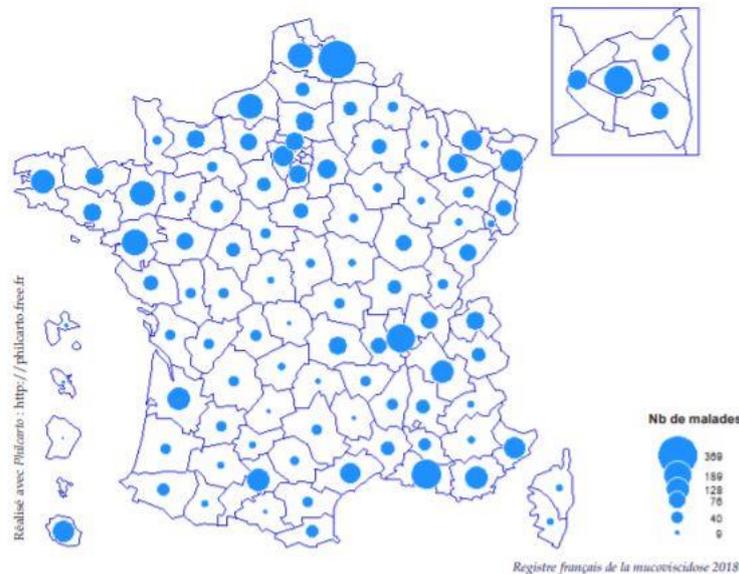


Figure 4 : Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus) (6).

La figure 4 présente le nombre de patients recensés par département. On retrouve également plus de malades dans la partie Nord de la France que dans la partie Sud.

B) Espérance de vie

Pendant longtemps la mucoviscidose a été une maladie infantile avec une espérance de vie très limitée. En 1980 l'espérance de vie des patients était de 8 ans, alors que de nos jours elle se situe aux alentours de 50 ans (7). C'est à dire qu'en 2021 un nouveau-né atteint de mucoviscidose pourra vivre plus de 50 ans. Cette avancée est une perspective d'espoir pour les parents.

Chapitre 2 : Notion de génétique

A) Le gène CFTR

Le gène CFTR a été découvert en 1989 (8). Ce gène est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31.2) et code pour la protéine CFTR. Il est composé de 27 exons, il mesure en totalité 189kb (dont 4 443 codantes) et son transcrit occupe 6,5kb. Plus de 2000 variants du gène CFTR ont été répertoriés sur la base de données internationale « CFTR1 » (9). Plus récemment une deuxième base de données à vue le jour, « CFTR2 » (10) donnant des informations pour le grand public comme pour les chercheurs, sur les mutations répertoriées, leurs classes (causant ou ne causant pas la maladie) ainsi que des informations cliniques sur des combinaisons de mutation.

L'ensemble de ces variants ont été répartis en deux classements distincts (que je détaillerai plus tard) :

- Selon le mode d'action (classes I à VI)
- Selon le degré de pathogénicité (groupes A à D)

B) La protéine CFTR

La protéine CFTR est une molécule volumineuse qui représente 1 480 acides aminés, elle possède 5 domaines :

- Deux domaines trans-membranaires (MSD_1 et MSD_2) à six hélices hydrophobes (TM_1 - TM_6 TM_7 - TM_{12})
- Deux domaines « nucléotide binding domain » (NBD1 et NBD2, qui sont les sites de fixation à l'Adénosine TriPhosphate)
- Un domaine régulateur « R » qui contient un site de phosphorylation avec des protéines kinases.

Cette protéine se présente sous forme de canal anionique dont le rôle est de réguler le transport, principalement des ions chlores et bicarbonates, dépendant de l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique) au niveau de la membrane apicale des cellules de plusieurs organes.

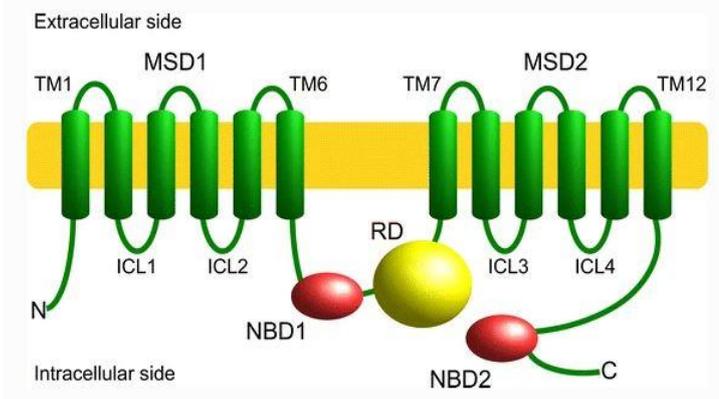


Fig 5. Schéma de la structure du canal CFTR (11)

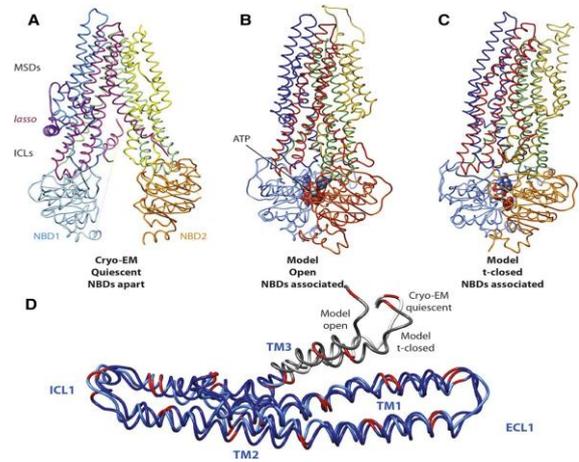


Fig 6. Structure 3D de la protéine CFTR (12).

Physiologiquement, l'activation du canal CFTR repose sur la phosphorylation des protéines kinases ainsi que sur le fait que les deux domaines NBD1 et NBD2 se lient à une molécule d'ATP, ce qui engendre une association des deux domaines et provoque l'ouverture du canal. Lorsque l'ATP est dé-phosphorylé et devient de l'ADP (Adénosine DiPhosphate), cela provoque la fermeture du canal.

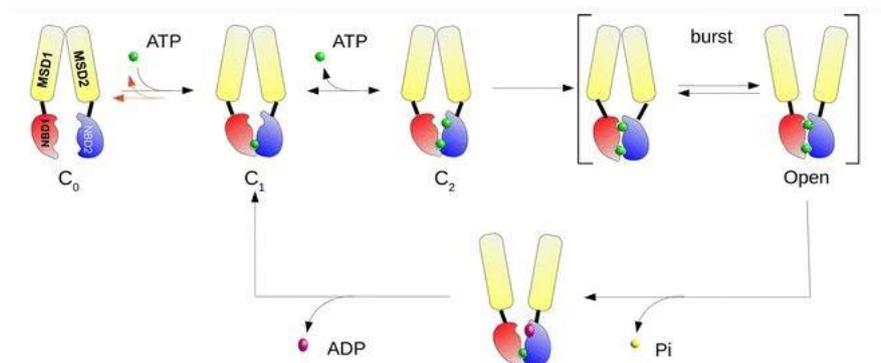


Fig 7. Mécanisme d'ouverture et de fermeture du canal (11).

La connaissance de la structure et du fonctionnement de la protéine CFTR permet de comprendre les conséquences de la mucoviscidose car les mutations du gène CFTR provoquent des dysfonctionnements du canal à différents degrés.

C) Les mutations

1. Les mutations les plus fréquentes

Il existe environ 2000 mutations du gène CFTR, dont certaines auront des conséquences physiologiques, d'autres non. Ces mutations s'expriment de façon différentes en terme de symptômes, fréquence et incidence.

Dans une étude datant de 2013 (13), des chercheurs ont analysé les variants du gène CFTR sur 39 696 patients (ce qui représente environ 56,7% des 70 000 malades de la mucoviscidose dans le monde). Ils ont mis en évidence 159 variants dont la fréquence allélique était supérieure ou égale à 0,01%. 127 de ces 159 variants soit 80% étaient compatibles avec les symptômes et la physiologie de la maladie, 12 variants étaient neutres et 20 étaient indéterminés.

Le variant le plus courant et le plus connu, p.Phe508del appelé aussi F508del ou Δ F508 représentait dans cette étude 70% des allèles, 22 variants connus comme délétères représentaient 17,5% des allèles et les 136 autres avaient une fréquence allélique supérieure à 0,01%. Au sein de ces 136 variants 96,4% étaient identifiés dans CFTR2.

Cette étude permet de comprendre que dans la population il y a présence d'une multitude de variants de CFTR, et qu'il est nécessaire de connaître les variants délétères et les variants correspondants à une symptomatologie clinique.

La mucoviscidose étant une maladie autosomique récessive, les parents sont très souvent porteurs sains de mutations du gène CFTR, c'est à dire sans expression clinique de la maladie. Par conséquent il y a 1 risque sur 4 qu'ils aient un enfant atteint de la mucoviscidose. De plus, le degré d'atteinte de l'enfant dépend des mutations transmises par les parents car, en fonction des mutations la symptomatologie et la gravité diffèrent.

C'est pour cette raison qu'il existe des classifications pour répertorier les mutations de CFTR, avec notamment une classification selon le degré de pathogénicité et l'autre selon le mode d'action comme précité.

2. Classification selon le degré de pathogénicité

La classification selon le degré de pathogénicité correspond aux conséquences cliniques qu'engendrent les mutations du gène CFTR (Tableau 1).

Celle-ci est organisée en quatre groupes :

- Groupe A : Mutations causant la mucoviscidose classique (classic CF-causing), ce sont des mutations sévères.
- Groupe B : Mutations causant la mucoviscidose non classique, c'est à dire causant des troubles liés à la mutation du gène CFTR (CFTR-related disorders). Ce sont des mutations de sévérité moyenne.
- Groupe C : Mutations connues n'entraînant pas de conséquences cliniques.
- Groupe D : Mutations avec potentiellement des conséquences cliniques mais encore inconnues ou pas clairement définies.

Group A	Group B	Group C	Group D
Classic-CF CF-causing mutations	Non-classic CF CFTR-related disorder associated mutations	No clinical consequence	Unknown clinical relevance
All mutations in Table 2 and 711 + 3A > G*, R117H-T5*, D1152H*, L206W*, TG13-T5*	TG13-T5 ^a , R117H-T5 ^a , D1152H ^a , L206W ^a , L997F, M952I, D565G ^a , TG11-T5 ^b , R117H-T7 ^b , D443Y-G576A- R668C, R74W- D1270N, R75Q ^b	TG11-T5 ^b , R117H-T7 ^b , R75Q ^b , 875 + 40A/G, M470V, T854T, P1290P, I807M, I521F, R74W, F508C, I506V, I148T	All mutations (mostly missense) not yet analyzed or undergoing functional analysis

^a Mutations that may belong either to Group A or to Group B.

^b Mutations that may belong either to Group B or to Group C.

Tableau 1 : Classification des mutations de CFTR en fonction de leurs conséquences cliniques et exemples de mutations (14).

Grâce à cette classification, il a été remarqué que seulement une petite partie des multiples mutations de CFTR cause la forme classique de la mucoviscidose. Comme p.Phe508del qui est la plus fréquente.

Néanmoins il existe une grande variabilité interindividuelle d'expression. Une mutation peut appartenir au groupe A et au groupe B en entraînant des symptômes classiques de la mucoviscidose ou des CFTR-related disorders (groupe A/B). Par exemple p.Asp1152His peut provoquer une absence bilatérale des canaux déférents ou une maladie pulmonaire sévère. Il en est de même avec le groupe C, une mutation du groupe B peut aussi appartenir au groupe C dans certains cas (groupe B/C).

D'autres facteurs entrent en compte dans la symptomatologie tel que des facteurs environnementaux, les gènes modificateurs ou la progression de la maladie avec l'âge. De ce fait, la classification est une aide pour identifier la sévérité des mutations présentes chez un individu mais n'est en aucun cas un indicateur de pronostic.

3. Classification selon l'atteinte fonctionnelle

Cette classification selon l'atteinte fonctionnelle des mutations de CFTR correspond à une classification en fonction du mode d'action, c'est à dire que les mutations sont classées par rapport à l'atteinte portée au fonctionnement de la protéine CFTR (Tableau 2).

Cette classification est divisée en six classes :

- Classe I : Absence de synthèse protéique
- Classe II : Défaut de maturation de la protéine CFTR
- Classe III : Défaut d'activation du canal
- Classe IV : Défaut de la conductance du canal
- Classe V : Diminution de la synthèse protéique
- Classe VI : Défaut de stabilité de la protéine mature

Les variations du gène CFTR appartenant aux trois premières classes sont les plus « sévères », celles appartenant aux trois dernières classes sont considérées comme des mutations « modérées ».

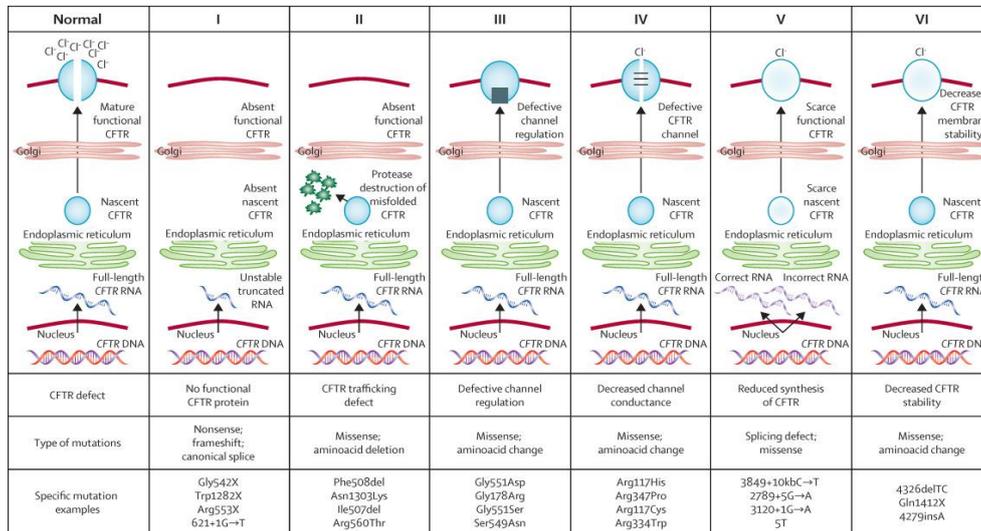


Tableau 2 : Classes de mutations de CFTR en fonction du mode d'action et exemples de mutations (15).

Cette classification permet de comprendre le dysfonctionnement résultant de la mutation :

- A l'état normal l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) de CFTR est transcrit en ARN (Acide RiboNucléique) puis est traduit en protéine CFTR ce qui donnera un canal CFTR mature fonctionnel.
- Les mutations de classe I donneront naissance à un ARN instable qui n'entraînera aucune production de protéine (par exemple Gly542X).
- Les mutations de classe II telle que Phe508del permettent la traduction d'une protéine mais celle-ci sera mal repliée. Elle ne pourra pas sortir du réticulum endoplasmique et sera dégradée dans le protéasome.
- Les mutations de classe III tels que Gly551Asp vont permettre la synthèse de CFTR mais le canal présentera une absence d'ouverture.
- Les mutations de classes IV donneront naissance à un canal CFTR avec une conduction réduite, cela se traduira par un faible flux d'ion (par exemple Arg117His).
- Les mutations de classe V sont des mutations assez complexes qui vont produire de l'ARN aléatoirement correct mais parfois incorrect, ce qui donnera un canal CFTR rarement fonctionnel.
- Les mutations de classe VI telle que 4326delTC provoquent une instabilité importante de la membrane plasmique de CFTR.

D) Transmission

Comme précité, la mucoviscidose est une maladie récessive, c'est à dire qu'elle ne sera exprimée uniquement si le gène muté est présent en deux exemplaires dans le génome de l'individu. Donc il faut que les deux parents soient porteurs sains pour possiblement transmettre la maladie à leur enfant.

Dans ce cas il y a plusieurs possibilités (Fig. 8) :

- Les parents transmettent chacun le gène sain. L'enfant sera sain et non porteur du gène défectueux. Cette possibilité représente une chance sur quatre.
- Un des parents transmet le gène sain et l'autre parent transmet le gène défectueux. L'enfant sera sain et porteur du gène défectueux. Cette possibilité représente deux risques sur quatre.
- Les parents transmettent tous les deux le gène défectueux. L'enfant est atteint de mucoviscidose. Cette possibilité représente un risque sur quatre.

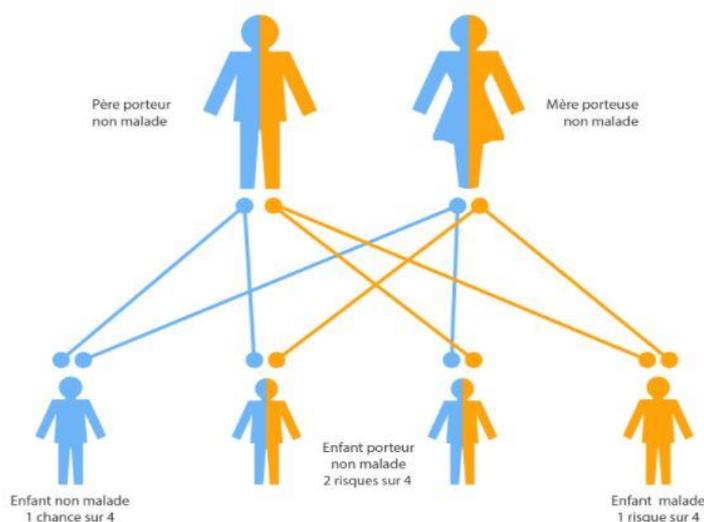


Figure 8 : Schéma de la transmission de la mucoviscidose (16).

Aujourd'hui environ 2 millions de personnes en France sont porteurs sains soit, comme cité plus haut, 1 personne sur 33.

Ce risque non négligeable a donné naissance au diagnostic préimplantatoire et au diagnostic prénatal.

Chapitre 3 : Diagnostic de la mucoviscidose

A) Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a été effectué la première fois en 1989 (17). Il représente une alternative au diagnostic prénatal pour les parents à haut risque de transmission de la maladie et une avancée importante au niveau technique.

Le DPI consiste, dans un premier temps, à la réalisation d'une fécondation in vitro (FIV) même si le couple est fertile et aurait pu procréer de façon naturelle. Suite à la FIV, s'il y a fécondation, les embryons restent en culture jusqu'à ce que plusieurs divisions aient eu lieu et qu'une ou plusieurs cellules puissent être prélevées.

Ensuite il y a une biopsie puis un test génétique pour connaître la composition génétique de l'embryon.

Pour la biopsie il y a 3 étapes au cours desquelles l'embryon est accessible pour y prélever des cellules :

- Les corps polaires de l'ovocyte : possibilité de voir uniquement la composition génétique maternelle
- Les blastomères des embryons au stade de clivage (jour 3)
- Les cellules trophoblastiques du blastocyste (jour 5) : il est intéressant d'attendre ce stade car il est possible de récupérer plus de cellules, ce qui permet d'améliorer la précision du diagnostic.

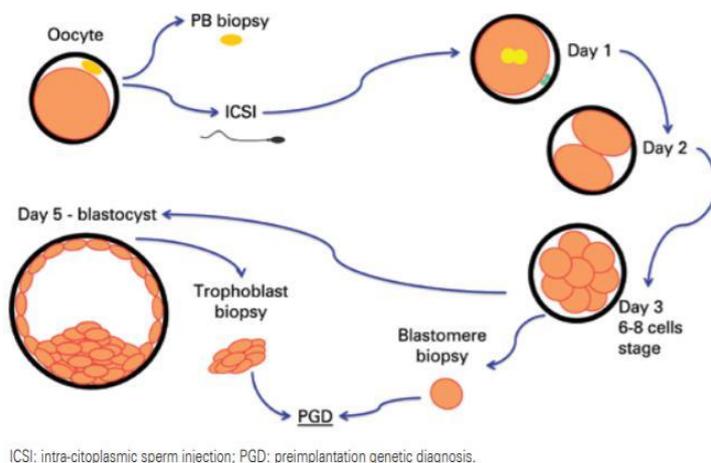


Fig. 9 Schéma des étapes de biopsie possible pour le diagnostic préimplantatoire (18).

À chacune des étapes, l'embryon est entouré de la zone pellucide qui doit être percée pour accéder aux cellules, d'où la complexité d'un tel prélèvement.

Pour ce qui est du test génétique qui suit, il existe deux techniques : l'hybridation fluorescente in situ (FISH) qui permet d'examiner quelques chromosomes et l'hybridation génomique comparative par matrice, avec la réaction en chaîne par polymérase (PCR) qui permet un dépistage chromosomique complet.

Suite à cela des embryons sains sont sélectionnés pour le transfert utérin : souvent plusieurs embryons sont transférés.

Cette technique est une alternative au diagnostic prénatal qui est réalisé plus rarement en début de grossesse. Le diagnostic préimplantatoire permet de façon certaine d'éviter la naissance d'un enfant atteint de mucoviscidose.

B) Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est proposé aux femmes enceintes en début de grossesse, lorsque leur âge est supérieur à 38 ans, que leur premier enfant est atteint de mucoviscidose, ou qu'il y ait des antécédents de mucoviscidose dans la famille ou encore après une échographie détectant une anomalie du transit intestinal chez le fœtus.

Ce dernier consiste à réaliser une amniocentèse, c'est à dire à prélever du liquide amniotique ou encore des cellules du placenta au niveau de l'utérus de la femme enceinte. Ce prélèvement est un geste invasif qui comporte des risques. Dans 1% des cas une fausse couche ou une infection maternelle survient dans la semaine qui suit l'examen. Il est souvent source d'angoisse pour les futurs parents. Depuis peu une nouvelle technique a émergé pour le diagnostic prénatal de façon non invasive (DPNI) en étudiant l'ADN fœtal circulant (ADNfc) dans le plasma maternel (19). Cependant, cette technique est difficilement réalisable en raison de l'ADNfc, présent en très faible quantité (6 à 15% de l'ADN total plasmatique maternel), et nécessite un triage entre l'ADNfc et l'ADN maternel. Le DPNI est un examen par prélèvement sanguin permettant de s'affranchir du risque de fausse couche et d'infection, tout en réduisant le stress pour les futurs parents.

C) Diagnostic néonatal

En 2002 (20), la France a instauré le test de Guthrie qui permet le dépistage de cinq maladies : la mucoviscidose, la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie et la drépanocytose. Ce dépistage a lieu juste après la naissance, ce qui permet, si nécessaire, la prise en charge rapide dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) et la mise en place précoce d'un traitement.

Le test est effectué trois jours après la naissance. Il consiste en un prélèvement sanguin au niveau du talon du nouveau-né qui est déposé sur un papier buvard. Pour la mucoviscidose un dosage de la Trypsine ImmunoRéactive (TIR), une enzyme produite par le pancréas, est effectué.

Devant un taux de TIR élevé, une analyse génétique recherchant des mutations sur le gène CFTR est effectuée :

- ➔ Si celle-ci met en évidence une ou deux mutations du gène, un diagnostic de mucoviscidose via un test à la sueur est réalisé.
- ➔ Si aucune mutation génétique n'est découverte ou si les parents refusent les analyses, le dosage de TIR est renouvelé 3 semaines plus tard. Dans le cas où le taux de TIR est toujours élevé un test à la sueur est réalisé.

Durant le diagnostic il est important d'identifier les mutations du gène car cela permet par la suite d'apprécier la gravité de l'atteinte. Tout d'abord l'analyse est faite avec un panel des mutations les plus fréquentes (21) pour isoler les deux mutations qui ont conduit au taux de TIR élevé. Si toutefois 2 mutations n'ont pas été identifiées parmi les plus fréquentes et que le diagnostic est quasiment certain, une analyse plus poussée est pratiquée : un séquençage approfondi de l'ensemble du gène CFTR qui est réalisé dans des centres certifiés spécifiques tels que Nantes ou Lyon en France. Souvent des mutations du gène, moins fréquentes, sont identifiées. Seulement l'analyse des mutations n'est pas la réponse à tout car le potentiel pathologique n'est pas toujours très clair pour toutes les mutations.

Le test à la sueur est le test diagnostique de la mucoviscidose le plus fiable. Il consiste à mesurer la concentration de chlore dans la sueur, car même si le dépistage néonatal est positif il faut confirmer le diagnostic.

Reprenons les bases : la sueur est produite dans la bobine sécrétoire au niveau des glandes sudoripares. A l'état physiologique chez une personne saine, les ions chlores sont réabsorbés par le canal CFTR, la sueur est donc hypotonique. Chez une personne atteinte de mucoviscidose le canal CFTR ne fonctionne plus ou presque plus de ce fait on observe une augmentation du taux de chlore dans la sueur.

Pour réaliser le diagnostic, le principe de l'examen est d'induire de la sueur par iontophorèse de la pilocarpine. Il faut ensuite prélever la sueur sur une compresse de gaze, un papier filtre ou une bobine de macroduit (le plus utilisé) qui récolte environ 50 μ L de sueur. La durée de l'examen est de trente minutes, il peut être réalisé à partir de l'âge de deux semaines.

Si la concentration en chlore est supérieure à 60mmol/L le sujet est atteint de mucoviscidose. Une valeur élevée de la concentration en chlore dans la sueur hors mucoviscidose est très rare.

La technique de concentration en chlore dans la sueur est la plus précise. Elle requiert une quantité d'environ 15 μ L de sueur. Il existe une autre technique, la mesure de la conductivité de la sueur (reflétant la teneur totale en ions). Celle-ci est moins précise car cela ne cible pas que les ions chlore mais elle ne requière que 3 μ L de sueur en utilisant un microduit, ce qui est intéressant surtout chez les nouveaux nés car il est parfois difficile de recueillir de la sueur chez les sujets très jeunes.

Avec ces techniques, on observe une grande variabilité surtout quand la valeur est intermédiaire, d'où l'importance de faire d'autres tests pour apprécier la fonctionnalité de CFTR.

Parmi les tests complémentaires pouvant mettre en évidence l'atteinte de CFTR il y a la mesure de la différence de potentiel nasal (DPN). C'est un examen biologique de la fonction de la protéine CFTR. Ce test s'effectue *in vivo* en mesurant le potentiel de tension trans-muqueuse au niveau nasal. Pour cela, une sonde est insérée dans une narine du patient jusqu'au cornet inférieur relié à une électrode et une autre électrode est placée au niveau de l'avant-bras. Le principe est de mesurer le potentiel grâce à un voltmètre lors de perfusion successive d'amiloride, de solution sans chlore et d'isoprénaline.

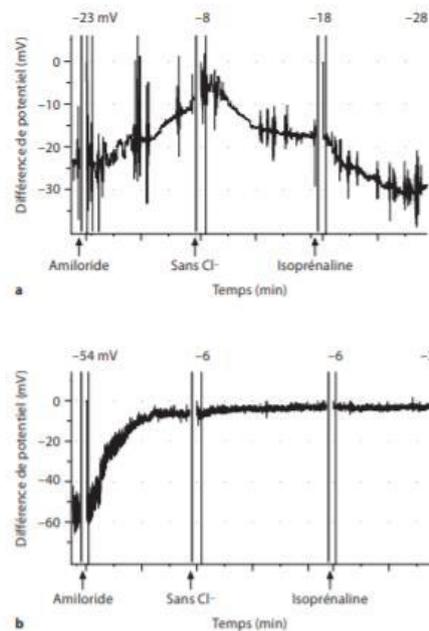


Fig. 10 Mesure de la différence de potentiel nasal chez un sujet en bonne santé (a) et un sujet atteint d'une mucoviscidose (b) (22).

Chez le patient sain la DPN est négative (entre -20 et -30 mV), elle augmente modérément après la perfusion d'amiloride et diminue très nettement après la perfusion d'une solution sans chlore et d'isoprénaline (Fig. 5). Alors que chez un patient atteint de mucoviscidose, la DPN est plus négative que chez le sujet sain (entre -40 et -60 mV). L'augmentation suite à la perfusion d'amiloride est très importante et celle-ci ne varie pas ou très sensiblement après la perfusion de solution sans chlore et d'isoprénaline. Grâce à ce test il est possible de mettre en évidence une dysfonction de CFTR.

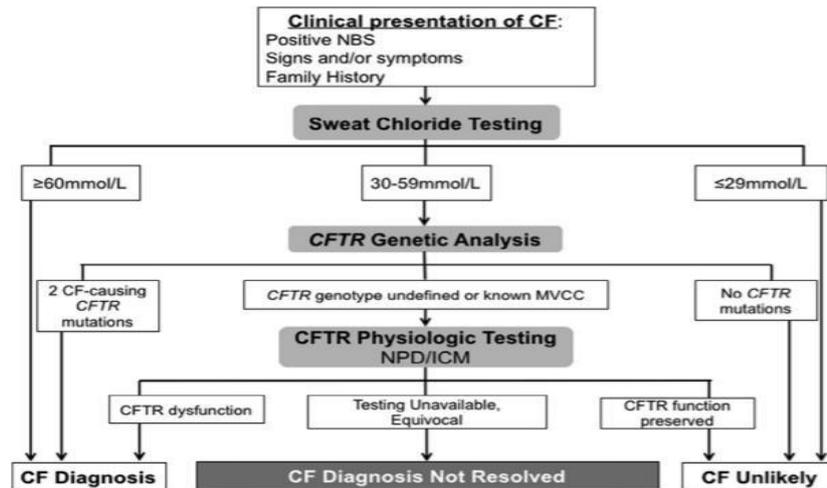


Figure 11 : Arbre décisionnel du diagnostic de mucoviscidose (23).

En résumé, le diagnostic de mucoviscidose est posé lorsqu'un patient présente à la fois des symptômes cliniques de la maladie et des preuves du dysfonctionnement de CFTR. L'ordre établi dans la Fig.11 n'est pas un ordre obligatoire pour le diagnostic, mais le test à la sueur est très souvent le premier réalisé. Les autres tests sont réalisés quand le test à la sueur n'a pas pu, à lui seul, définir le diagnostic. Parfois le diagnostic peut être non résolu, dans ce cas le patient bénéficiera d'un suivi supplémentaire afin de surveiller l'évolution de son dysfonctionnement clinique.

D) Diagnostic tardif

La mucoviscidose n'est pas seulement une maladie infantile, le diagnostic peut parfois être fait à l'âge adulte. Le dépistage néonatal systématique est très récent, de ce fait les personnes nées avant la fin des années 90 n'ont pas eu de dépistage à la naissance. Cela implique, donc, que les diagnostics sont bien plus tardifs et peuvent être fait jusqu'à l'âge de 60-70 ans. Ce sont souvent d'autres mutations que F508del. Des mutations bénignes qui engendrent moins de signes cliniques mais des troubles moins évocateurs résultant d'un défaut de CFTR regroupés sous le nom de CFTR-related disorders (CFTR-RD).

Le diagnostic de mucoviscidose sera proposé chez les adultes avec des symptômes tels que : symptômes respiratoires chroniques, infertilité masculine, maladie multi-systémique.

Chapitre 4 : Physiopathologie de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie qui porte atteinte à la physiologie de multiples organes, les plus connus : les poumons et le pancréas mais elle touche aussi d'autres organes tels que l'intestin, le foie, l'appareil reproducteur et la peau.

Organe	Type d'implication	La fréquence
Poumon	pneumonie chronique, fibrose	99%
Nez	rhinosinusite chronique	61% (e12)
	polypose du nez et des sinus	46% (e12)
Le foie	stéatose	25 – 60 % (29)
	cirrhose	10% (29)
	cholécystolithiase	15% (28)
Pancréas	insuffisance pancréatique exocrine	87% (4)
	diabète sucré	32% (4)
	pancréatite	2% (e2)
Intestin	iléus méconial	20% (e13)
	syndrome d'obstruction intestinale distale	6% (4)
Appareil génital	azoospermie obstructive	97% (e14)

Tableau 3 : Implication des différents organes en pourcentage (24).

A) Symptomatologie

Les symptômes chez les patients atteints de mucoviscidose sont très divers et différents en fonction des patients, de leur environnement et des mutations responsables de la maladie. Aussi les symptômes pourront évoluer ou non, en fonction de l'âge et de l'état général du patient.

Dans le registre français de la mucoviscidose de 2018, différentes pathologies ont été répertoriées afin d'obtenir un pourcentage de patients touchés par ces pathologies.

<u>Atteintes :</u>	Nombres de patients touchés en pourcentage :
<u>Atteintes respiratoires :</u>	
• Asthme :	22,8%
• Polypes nasaux :	18,7%
• Hémoptysie :	5,3%
<u>Atteintes digestives :</u>	
• Fonction pancréatique exocrine anormale :	79,9%
• Syndrome d'obstruction intestinale distale :	3,5%
• Reflux gastro-œsophagien traité :	27,2%
• Diabète :	30,4%
<u>Atteintes hépatiques :</u>	
• Cirrhose/Hypertension portale :	3,3%
• Calculs biliaires :	3,2%
<u>Autres atteintes :</u>	
• Ostéopénie/ostéoporose :	15%
• Insuffisance rénale terminale :	0,4%
• Incontinence urinaire :	1,5%

Tableau 4 : Patients touchés en pourcentage en fonction des atteintes sur l'année 2018.

1. Sphère ORL

Les symptômes les plus fréquents et les plus handicapants de la mucoviscidose sont situés au niveau respiratoire et se manifestent par une toux chronique.

Chez le nouveau-né et le nourrisson les symptômes consistent en une toux rebelle, spasmodique, survenant en quinte avec une respiration sifflante et un encombrement bronchique. Des signes d'hyper-réactivité bronchique peuvent être observés tels que des sibilants, une toux déclenchée par inhalation d'air froid et une hyperventilation lors de l'énervement ou de l'effort. Ces symptômes apparaissent le plus souvent aux alentours de 12 mois (25).

Chez l'enfant on mettra en évidence des poussées successives liées aux infections bactériennes ou fongiques. Des scores cliniques sont établis pour standardiser l'évaluation des patients. Le plus utilisé est le score de Schwachman-kulczycki qui prend en compte des données respiratoires, nutritionnelles, radiologiques et fonctionnel. Ce score s'utilise uniquement chez l'enfant. Les poussées sont caractérisées par une augmentation de la toux et des expectorations. Les sécrétions sont plus épaisses et purulentes. Parfois il y a une diminution de la tolérance à l'effort, dyspnée, asthénie, diminution de l'appétit et perte de poids. Il est possible de voir apparaître de l'hippocratisme digital vers l'âge de 5 ans et une dystrophie thoracique.

A l'âge adulte la répétition des poussées peut conduire à l'insuffisance respiratoire parfois associée à de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de l'insuffisance cardiaque droite. Les symptômes respiratoires peuvent aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique, qui se traduit par une dyspnée d'effort, une cyanose périphérique, des céphalées matinales, des troubles du sommeil et de l'humeur lors d'hypercapnie. L'hypercapnie est l'une des causes de décès les plus fréquentes.

2. Sphère métabolique

Les symptômes digestifs peuvent être observés avant la naissance grâce à des images échographiques anormalement dense du tube digestif ou dès la naissance par la mise en évidence d'un iléus méconial ou d'une cholestase (26).

Chez le nourrisson et l'enfant on observe souvent une diarrhée chronique responsable d'une mauvaise prise de poids liée à une insuffisance pancréatique et par conséquent, d'un retard de croissance. Plus rarement ils peuvent être touchés par de la constipation qui est plus caractérisée par une faible fréquence de selles que par leur consistance.

Les patients à tout âge pourront être atteints d'intenses douleurs abdominales, pouvant être chroniques, liées à une maldigestion/malabsorption et un reflux gastro-œsophagien. Une douleur aiguë peut être liée à une pancréatite aiguë chez les sujets insuffisants pancréatique, une lithiase biliaire, une invagination intestinale, un volvulus ou un syndrome d'obstruction intestinale.

On observe fréquemment un prolapsus rectal, une maladie coéliqua ou une maladie de Crohn.

Parfois les patients sont atteints de diabète lié à la mucoviscidose. A l'âge de 30 ans, 50% des patients atteints développent un diabète (27).

B) Arbre respiratoire

Au niveau de l'arbre respiratoire l'atteinte est importante et précoce, elle représente une part importante de la maladie. Le mécanisme physiologique de l'atteinte pulmonaire commence par les bronchectasies (dilatation des bronches due à l'inflammation de la muqueuse) puis vers l'insuffisance respiratoire (principale cause de décès).

1. Anatomie

L'arbre respiratoire est composé de différentes parties : les voies aériennes supérieures (Fig. 12) et les voies aériennes inférieures (Fig. 13) (28).

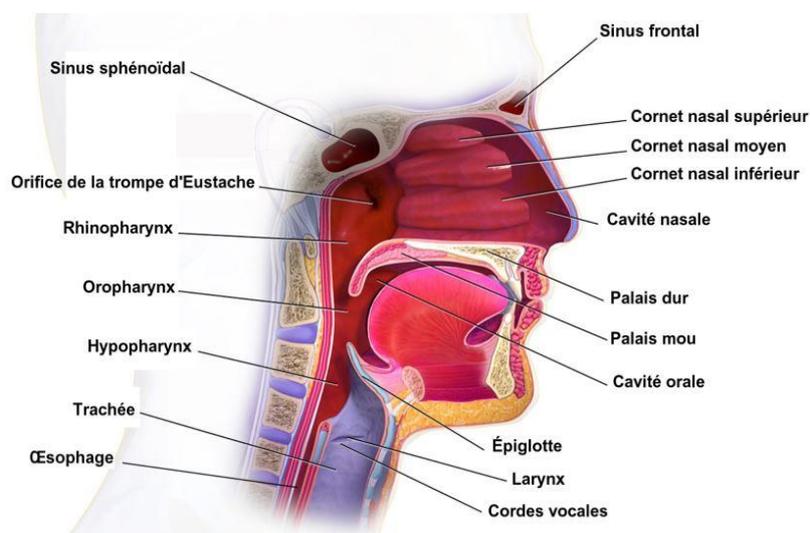


Figure 12 : Schéma des voies aériennes supérieures.

Les voies aériennes supérieures sont composées : de la cavité nasale, de la cavité orale, du pharynx, du larynx ainsi que de la trachée.

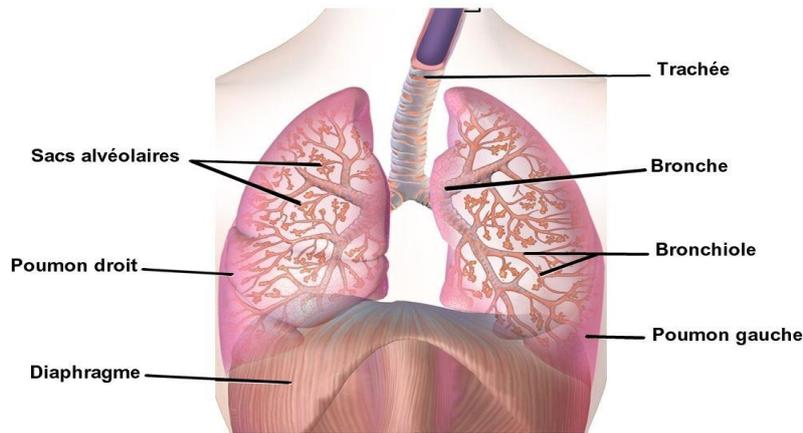


Figure 13 : Schéma des voies aériennes inférieures.

Les voies aériennes inférieures correspondent aux poumons, composés eux-mêmes par les bronches, les bronchioles et les alvéoles (où se déroulent les échanges gazeux). C'est à ce niveau que le dysfonctionnement est le plus handicapant.

2. Physiologie

La mucoviscidose est très connue pour son atteinte pulmonaire importante, les patients atteints présentent très souvent une toux importante et gênante dans leur quotidien. Cette toux est causée par la production d'un mucus épais et visqueux au niveau de la muqueuse pulmonaire, que l'organisme n'est pas capable d'éliminer. Cela provoque donc une inflammation.

Le mucus est un liquide corporel produit par les glandes (appelées glandes mucipares) des différentes muqueuses du corps telles que la muqueuse nasale, la muqueuse intestinale et la muqueuse génitale. Son rôle est de protéger les muqueuses et d'éliminer les particules inhalées (comme les bactéries, la poussière ou les virus) pour éviter qu'elles pénètrent profondément dans le système respiratoire (dans les bronchioles et les alvéoles). Le mucus est composé en majorité d'eau (à 90%), et d'autres composants en moins grande quantité dont des protéines, des sels et des lipides. Les protéines présentes dans le mucus font partie des O-glycoprotéines ou encore appelées mucines gélifiantes. Ce sont ces glycoprotéines qui confèrent les propriétés d'hydratation et de lubrification au mucus. Le dysfonctionnement de la protéine CFTR chez le sujet atteint de mucoviscidose provoque un épaissement et une surproduction du mucus respiratoire.

Le mécanisme de surproduction de mucus et d'augmentation de la viscosité du mucus est encore mal connu de nos jours. Le défaut ou l'absence de CFTR, au niveau pulmonaire, se traduirait par une teneur en eau plus faible dans le liquide périciliaire, donc une muqueuse anormalement dense. De plus, le canal CFTR régule à la baisse le transport de sodium du côté apical des cellules épithéliales bronchiques de ce fait le sodium est réabsorbé de façon importante ce qui réduit d'autant plus l'hydratation et augmente la densité du mucus bronchique (15). L'hyperviscosité résultante de ces mécanismes complique fortement la clairance muco-ciliaire.

En plus d'être présent au niveau des cellules épithéliales, le canal CFTR est présent à la surface des cellules inflammatoires, notamment les macrophages et les neutrophiles, ce qui engendre un dysfonctionnement immunitaire (29). Une inflammation constante au niveau pulmonaire additionnée à un mucus épais et visqueux, rend la reconnaissance hôte-pathogène difficile et engendre une prédisposition importante aux infections et aux colonisations bactériennes chroniques du poumon chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Le mécanisme inflammatoire chez un patient atteint consiste en une réponse inflammatoire exagérée et inefficace de l'arbre respiratoire, qui ne parvient pas à éliminer les pathogènes. En effet, on observe un nombre important de neutrophiles au sein des sites où l'inflammation est chronique. Mais la diminution de l'apoptose des neutrophiles associée à l'altération de la capacité phagocytaire des macrophages provoque une réaction inflammatoire dysfonctionnelle et favorise une infection prolongée (30).

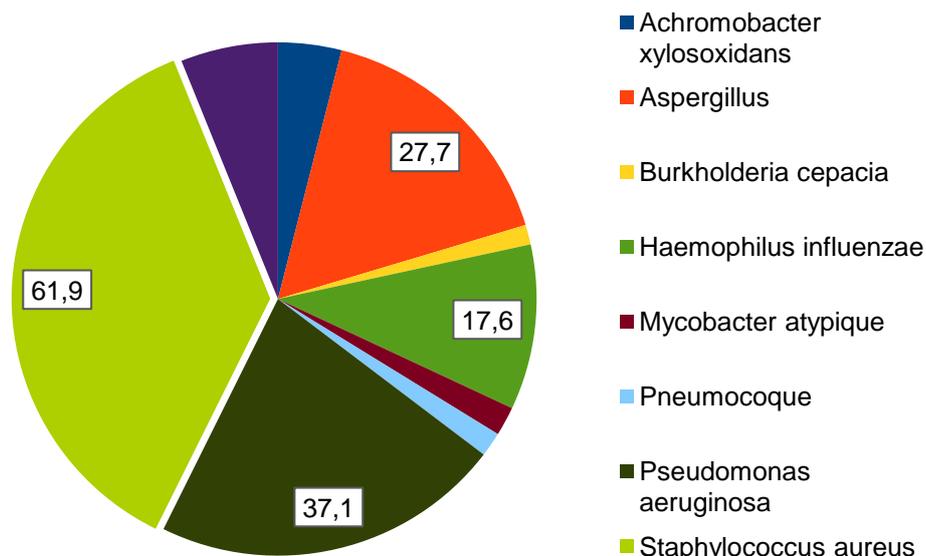


Figure 14 : Répartition des germes respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose en 2018 (6)

Les micro-organismes bactériens les plus souvent impliqués dans l'infection pulmonaire chronique sont *Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline méti-R et sensible à la méticilline méti-S), *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia* (Figure 7).

Le microbiome des poumons d'une personne atteinte est très complexe avec des bactéries entraînant la progression de la maladie pulmonaire. Les bactéries ne sont pas les seuls agents microbiologiques pouvant être liés au développement de la maladie pulmonaire. Les virus peuvent aussi déclencher des exacerbations ainsi que les infections fongiques telle que l'infection à *Aspergillus fumigatus* provoquant un aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA).

Malheureusement malgré la connaissance des risques accrus d'infections et une conduite thérapeutique proactive. Beaucoup de patients souffrent d'infections chroniques, ce qui contribue à la dégradation de la fonction pulmonaire, une diminution de la qualité de vie et parfois même au décès.

C) Pancréas

Concernant le pancréas, le manque de fonction de CFTR au niveau des cellules épithéliales canalaire provoque une réduction de la teneur en eau des sécrétions pancréatiques et une diminution du pH. L'augmentation de la viscosité de ces sécrétions et la présence d'enzymes pancréatiques provoquent au cours du temps une obstruction. De ce fait les enzymes pancréatiques sont retenues, et vont s'autodigérer puis détruire progressivement les cellules pancréatiques (acini). Cela engendre une inflammation, la formation de kyste et une fibrose du pancréas, d'où l'autre nom connu de la mucoviscidose : la fibrose kystique du pancréas décrite par les Docteurs Fanconi et Anderson (cf introduction).

Chez le nourrisson, l'insuffisance pancréatique exocrine provoque très souvent une malabsorption symptomatique des graisses, ce qui entraîne une malnutrition et une croissance médiocre. Il est possible de diagnostiquer l'insuffisance pancréatique exocrine via la mesure de l'élastase-1 fécale, ce que permet de situer la gravité de l'atteinte pancréatique (31). En connaissance de ce phénomène, qui est présent dès le plus jeune âge des patients atteints, il faut être particulièrement vigilant quant à leur nutrition et leur régime alimentaire.

Pour ce qui est de la fonction pancréatique endocrinienne, elle sera le plus souvent préservée chez l'enfant mais la destruction progressive du parenchyme augmentant avec l'âge conduit au diabète lié à la mucoviscidose (32), ou encore appelé Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD) qui est le métabolisme anormal du glucose observé chez les patients atteints de mucoviscidose, caractérisé par un manque d'insuline et une résistance à l'insuline intermittente.

C'est une complication pancréatique très fréquente et qui peut s'avérer très grave, ou même létale dans certains cas. En effet le risque de développer un diabète lié à la mucoviscidose est croissant au fur et à mesure des années, atteignant 50% à l'âge de 40 ans. Cela touche 2% des enfants, 19% des adolescents et jusqu'à 50% des adultes.

Il est donc important que les patients sachent reconnaître les signes d'un métabolisme anormal du glucose pour diagnostiquer la CFRD le plus rapidement possible.

La physiopathologie de la CFRD n'est pas encore complètement comprise mais l'hypothèse actuelle est qu'il s'agit d'une condition multifactorielle résultant d'une combinaison de dysfonctionnement des cellules bêta et d'une diminution de la masse des îlots en Langerhans. Le rôle exact de CFTR dans les cellules bêta est encore inconnu mais selon les modèles étudiés CFTR possède un rôle intrinsèque dans la sécrétion d'insuline. Par conséquent CFTR diminue la sécrétion d'insuline en réponse à une charge de glucose. La carence en insuline et la fibrose progressive du pancréas engendrent ensemble la diminution de la masse des îlots en détruisant les cellules sécrétant les polypeptides endocriniens bêta, alpha et pancréatiques (33).

La CFRD ne présente pas forcément les symptômes typiques du diabète, le dépistage est donc très important. Il est recommandé par la Cystic Fibrosis Foundation et l'American Diabetes Association de réaliser un test de tolérance au glucose par voie orale, tous les ans à partir de l'âge de 10 ans chez les patients atteints de mucoviscidose.

D) Intestin

L'intestin est, lui aussi, composé de cellules épithéliales. Il est donc touché par ce phénomène de mucus épais et visqueux qui est présent chez tous les patients et survient tôt, parfois dès la naissance (31). La distribution de CFTR dans le système digestif est inégale selon les localisations. CFTR n'est quasiment pas exprimé dans l'estomac mais est présent tout au long du tractus intestinal en proportion différente. Il existe un gradient céphalo-caudale concernant la répartition de CFTR dans l'intestin. Il sera très exprimé au niveau du duodénum puis de moins en moins au long de l'intestin, et un gradient crypte villosité, ou CFTR sera très présent au niveau des cryptes.

Cette répartition de CFTR représente le besoin de bicarbonate et de sécrétion liquide en fonction des localisations intestinales : le besoin de sécrétion de bicarbonate est plus important au sein de l'intestin proximal car l'acidité est très importante à ce niveau. Grâce à la sécrétion de bicarbonate, l'acidité sera neutralisée pour permettre une activité optimale des enzymes. Lorsque le canal CFTR est défectueux l'acide gastrique n'est pas correctement neutralisé, cela engendre une mauvaise fonction digestive. Bien que le rôle le plus commun de l'intestin est sa fonction d'absorption (des nutriments, des médicaments...), il possède aussi une fonction de sécrétion grâce à son grand nombre de crypte où CFTR est très exprimé. On comprend donc que le dysfonctionnement de CFTR provoquera un certain nombre de complications.

Le mauvais transport des ions et des fluides résultant de la mauvaise fonction de CFTR peut provoquer une obstruction de l'iléon terminal ou du gros intestin proximal ce qui peut engendrer une rupture du tissu intestinal et de ce fait une septicémie. Chez le nouveau-né atteint de mucoviscidose une obstruction de ce type est fréquemment observée. Ce phénomène est appelé iléus méconial. Environ 20% des nouveau-nés présentent un iléus méconial, c'est à dire une occlusion intestinale néonatale provoquée par l'absence d'évacuation du méconium. Le méconium est composé de cellules épithéliales, de mucus, de bile, de liquide amniotique et de poils fœtaux ingérés faisant de lui une substance très épaisse. Chez le nouveau-né atteint, le méconium est plus épais et reste bloqué dans l'intestin. Le plus souvent la présence d'un iléus méconial est associé à des mutations sévères de CFTR.

Une telle obstruction peut aussi être observée chez l'adulte, c'est le syndrome obstructif intestinal distal (DIOS). Une obstruction chronique de bas grade est présente chez les patients avec une prévalence entre 26% et 46% qui se traduit sous forme de constipation ou d'obstipation.

Chez l'individu sain, l'intestin est colonisé par un très grand nombre de bactéries différentes, majoritairement au niveau du cæcum et du colon. Différents mécanismes permettent de maintenir une faible quantité de bactéries au niveau du reste de l'intestin tels que : l'acidité gastrique, le péristaltisme, le liquide intestinal, les protéines antibactériennes et la valve iléo-cæcale. Chez l'individu atteint de mucoviscidose le microbiote est modifié en terme de diversité, de localisation et de densité cellulaire. Non seulement à cause du mucus plus épais mais aussi résultant des nombreuses cures d'antibiotiques.

Dans une étude de 2011, les chercheurs ont comparé les microbiotes fécaux de patients atteints de mucoviscidose avec ceux de leurs frères et sœurs. Ils ont observé que chez les frères et sœurs sains la composition du microbiote était différente notamment au niveau des bactéries lactiques et des bifidobactéries (34), avec cependant des résultats non statistiquement significatifs.

De plus les mécanismes qui protègent l'intestin proximal d'une prolifération bactérienne sont le plus souvent altérés, seulement, l'échec d'un des mécanismes peut entraîner une prolifération bactérienne intestinale aussi appelée SIBO (small intestinal bacterial overgrowth), qui doit être traitée (35).

Un autre problème intestinal courant chez le sujet atteint de mucoviscidose est la mauvaise digestion et/ou mauvaise absorption des lipides et des vitamines liposolubles. Elle est due à une anomalie de la muqueuse intestinale et au microbiote déséquilibré. De ce fait, une vigilance particulière est nécessaire en ce qui concerne la nutrition des patients.

E) Foie

Le foie fait aussi partie des organes parfois lourdement touchés par la maladie. Le canal CFTR est présent au niveau des cholangiocytes (les cellules épithéliales du canal biliaire) et au niveau des cellules de la vésicule biliaire. Le rôle de CFTR de ces cellules est de réguler le flux biliaire indépendamment de l'acide biliaire, il régule les sécrétions de chlore et d'eau pour permettre la formation et l'écoulement normal de la bile.

Le dysfonctionnement du canal CFTR engendre une mauvaise formation et un mauvais écoulement de la bile ce qui pourra amener à une maladie hépatique obstructive appelée plus globalement CFLD (36) (Cystic Fibrosis Liver Disease) qui englobe beaucoup de maladies du foie engendrées par la mucoviscidose. Les manifestations de la CFLD peuvent être une élévation anormale des transaminases, une stéatose hépatique, une cholestase néonatale jusqu'à la cirrhose biliaire ou encore provoquer une hypertension portale (HP).

La CFLD est souvent divisée en trois catégories :

- La maladie pré-clinique
- La CFLD sans cirrhose et HP
- La CFLD avec cirrhose et HP (37).

Plus précisément le dysfonctionnement de CFTR a un effet majeur sur le dysfonctionnement des cholangiocytes. Ce qui engendre une cholestase prolongée et prédispose l'épithélium biliaire aux dommages cytotoxiques causés par des médiateurs inflammatoires tels que les cytokines et les chimiokines. Ce qui provoque un état d'inflammation chronique ainsi qu'une fibrose périportale qui évolue en cirrhose focale et multilobulaire (38).

L'aboutissement à la cirrhose est probablement dû à de multiples voies qui résultent de défauts dans le gène CFTR. Le défaut de CFTR engendre une bile de plus en plus visqueuse et une diminution du débit biliaire. Cela provoque un colmatage biliaire, des lésions hépatocytaires, une inflammation et une fibrose.

De nouvelles études ont mis en évidence que l'effet du CFTR est lié à l'activité du récepteur TLR4 (toll-like receptor 4) (39). Les récepteurs toll sont une famille de récepteurs de l'immunité innée reconnaissant des motifs moléculaires invariants et conservés chez les bactéries, les virus et les champignons. A l'état physiologique CFTR régule les réponses inflammatoires dépendantes de TLR4 en inhibant l'activité de l'homologue cellulaire oncogène du Src (Sarcome de Rous). Les mutations touchant CFTR favorisent l'auto-activation de Src et la phosphorylation de TLR4 ce qui génère la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces cellules inflammatoires perturbent la barrière épithéliale et engendrent la translocation des bactéries dans la circulation portale. Ce qui amène aussi à une inflammation chronique puis à la fibrose.

La fréquence de ces complications hépatiques est difficile à mettre en évidence car elles surviennent le plus souvent à l'adolescence. Elles sont la 3ème cause de décès chez les patients atteints de mucoviscidose, environ 5% des patients nécessiteront une transplantation hépatique et le taux de mortalité global est de 2,5%.

Il existe des facteurs de risques génétiques et environnementaux à la CFLD tels que :

- Le sexe masculin
- Antécédent d'iléus méconial à la naissance
- Les mutations de classes I et III
- Les agents infectieux ou encore l'état nutritionnel.

F) Appareil reproducteur

L'appareil reproducteur chez l'homme ou la femme peut aussi être affecté par la maladie. On en parle plus fréquemment chez l'homme car c'est souvent en recherchant les causes d'une infertilité que l'on découvre les mutations de CFTR. L'infertilité est due à une absence bilatérale des canaux déférents (CBAVD), cela concerne environ 95% des hommes atteints de mucoviscidose et le plus souvent c'est le seul symptôme clinique de la maladie, le patient ne présente pas de dysfonctions de l'appareil respiratoire. La CBAVD fait partie de ce que l'on appelle les CFTR related disorders (CFTR-RD) qui regroupent les phénotypes légers de la maladie tels que la pancréatite, la broncheectasie, la rhinosinusite chronique et la plus typique : la CBAVD. Le plus souvent lors de CFTR-RD le génotype est hétérozygote avec une mutation grave et une ou deux légères. Il est possible donc que certains patients présentent une CBAVD sans autres manifestations cliniques car cela est lié aux différences d'épissage alternatif de l'ARNm qui seront différents en fonction du tissu (40).

Lors de CBAVD la mutation du gène CFTR engendre un dysfonctionnement de CFTR au niveau des cellules épithéliales des canaux déférents, ce qui perturbe la régulation des flux d'ions et provoque la formation d'un mucus épais et collant qui obstrue le canal lors de sa formation, le rendant non fonctionnel avant la naissance. Mais la mise en évidence de celui-ci, le plus souvent, ne se fait que bien plus tard lors de la vie adulte par une infertilité, une absence des canaux à la palpation, une azoospermie et une diminution de la quantité de sperme.

Chez la femme l'appareil reproducteur est touché aussi mais moins que chez l'homme. La fertilité est diminuée à cause d'une glaire cervicale très épaisse. Le risque chez la femme sera la grossesse car grâce à l'allongement de la durée de vie des patients atteints de mucoviscidose, le nombre de grossesse chez des patientes atteintes augmente. Ce sont des grossesses à très haut risque car il est fortement possible que la maladie s'exacerbe (41).

G) La peau

La peau est aussi concernée par des changements causés par la mucoviscidose, elle abrite un biomarqueur qui permet de diagnostiquer la maladie : le chlore.

Depuis 2001, des cas de kératodermie palmoplantaire aquagénique ou encore d'akératodermie papulotranslucente réactive transitoire sont observées chez des patients (plus souvent des femmes) porteurs de mucoviscidose. C'est une dermatose rare localisée sur la paume et la plante des mains et des pieds après immersion dans l'eau. Elle se caractérise par de petites papules blanches ou des plaques blanches (42). Ces observations sont faites chez des patients portant une mutation de CFTR mais aussi chez des patients portant deux mutations légères. La dermatose était leur seul symptôme, cela suggère qu'elle peut faire partie des CFTR-RD (43).

H) Risque de cancer

La perte de fonction de CFTR chez les patients atteints de mucoviscidose entraîne la perturbation de beaucoup de processus cellulaires qui peuvent favoriser la cancérogenèse (44). De ce fait, les patients atteints sont plus sensibles au développement de cancer, plus précisément les cancers colo-rectaux précoces et agressifs.

Environ 50% des patients âgés de 40 ans développeront un adénome, parmi eux 25% développeront un adénome avancé et agressif, particulièrement chez le patient ayant subi une transplantation d'où la nécessité d'un dépistage précoce de cancer colo-rectal chez les patients atteints de mucoviscidose.

Partie II : Rôle du pharmacien dans la prise en charge et conseils à l'officine

Le rôle du pharmacien d'officine, en général, est de rassurer, de conseiller et de renseigner le patient avant l'administration de son traitement. Il est souvent la dernière personne que le patient voit et écoute avant de rentrer chez lui avec son traitement. Il a, par conséquent, un rôle central dans la prise en charge. Lors de maladie chronique tel que la mucoviscidose, le patient est entouré et suivi par différents professionnels de santé, médecin du CRCM, médecin généraliste, pneumologue, infectiologue, kinésithérapeute ainsi que le pharmacien. De plus en plus de traitement spécifique de la mucoviscidose sont maintenant disponibles en ville et non plus en rétrocession dans les pharmacies à usage interne (PUI) des hôpitaux. Cependant, le manque de formation des pharmaciens sur ce sujet est souvent une limite pour conseiller et accompagner le patient dans sa maladie. C'est, de ce fait, le sujet traité lors du prochain chapitre.

Chapitre 1 : Prise en charge

La prise en charge du patient atteint de mucoviscidose est une prise en charge particulière, complexe et qui se doit d'être multidisciplinaire avec une implication importante du patient ou des parents pour soigner la maladie et limiter la progression.

En France il existe une cinquantaine de CRCM (cf annexe n°1), certaines villes séparent les CRCM adultes et enfants comme à Lille par exemple. Ces CRCM permettent de faciliter la prise en charge multidisciplinaire des patients.

A) Bilans

Une fois le diagnostic de mucoviscidose posé, un bilan initial est rapidement réalisé pour connaître l'atteinte exact de chaque organe, ce qui permet de commencer les traitements les plus adaptés au patient.

La mucoviscidose étant, de nos jours, rapidement dépisté chez le nouveau-né la symptomatologie est peu retrouvée. Le bilan est adapté à l'âge du patient et comporte une exploration approfondie si nécessaire et permet aussi de prévenir ou corriger des carences.

Il a pour objectif de mesurer le retentissement de la maladie sur les différents organes (45) grâce à :

- Un bilan de l'état général et nutritionnel : bilan sanguin, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), courbe de croissance chez l'enfant.
- Un bilan respiratoire : explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), radiographie ou scanner du thorax, analyse des germes présents dans les crachats si besoin.
- Un bilan digestif : échographie abdominale, scanner, éventuellement endoscopie œsophagienne, étude de la digestion des graisses, existence éventuelle de carences en vitamines (A,D,E,K..) ou nutriments (fer, sodium, chlore..), exploration du métabolisme du sucre (glycémie, HbA1c).

1. Bilan de l'état général

1.1 Bilan sanguin

Le bilan sanguin est composé d'une numération de formule sanguine (NFS), suite à laquelle on regarde s'il n'y a pas de signe d'inflammation via la protéine C réactive ou encore avec un taux de globules blancs élevé. Il y a aussi une exploration des anomalies lipidiques (EAL) pour écarter les dyslipidémies (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie). Ainsi que le suivi d'une éventuelle souffrance du foie via le dosage des transaminases. Le bilan sanguin est ensuite vérifié régulièrement (tous les trois à six mois) chez les patients pour pouvoir traiter rapidement si un déséquilibre survient.

1.2 Bilan staturo-pondéral

Le suivi du poids, de la taille et de l'IMC est important chez les sujets atteints de mucoviscidose car cela permet de prévenir l'état de dénutrition protéino-énergétique. Chez l'enfant atteint, on observe très souvent un retard de croissance, l'adaptation de son alimentation est donc indispensable dès les premières années de vie. Une surveillance de la courbe de poids (Fig. 15 et 16) régulière est nécessaire pour rattraper un éventuel retard de croissance.

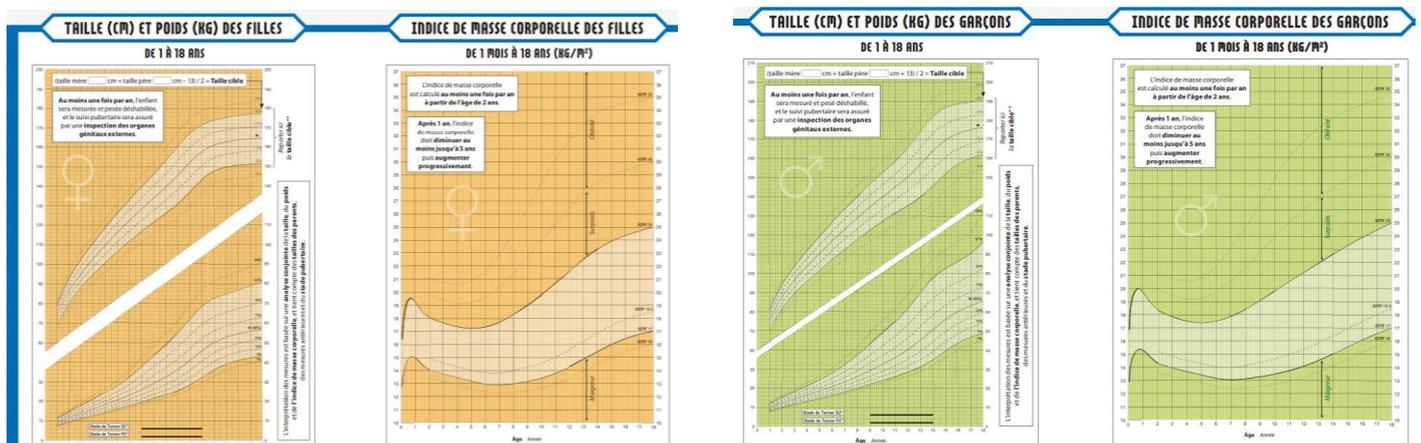


Figure 15 et 16 : Courbe de poids, taille et IMC fille et garçon moyen jusque l'âge de 18 ans (46).

2. Bilan respiratoire

2.1 Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Les explorations fonctionnelles respiratoires englobent différents examens qui ont pour but d'évaluer la fonction respiratoire du patient.

Ces examens sont :

- La spirométrie
- La pléthysmographie
- La capacité de diffusion pulmonaire
- La gazométrie artérielle
- D'autres examens spécifiques comme la mesure des résistances pulmonaires.

Pour la spirométrie, la pléthysmographie et la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire il est demandé au patient de respirer dans un embout avec mise en place d'un pince nez pour éviter les fuites d'air. Lors de la séance d'examen il est demandé au patient de respirer normalement puis profondément, jusqu'à 2 à 3 fois de suite, l'examen dure entre 15 et 45 min.

Pour la gazométrie cela consiste en une ponction dans l'artère radiale (au niveau du poignet) après manœuvre de d'Allen, afin de vérifier la perméabilité des artères radiales et ulnaires.

La spirométrie permet de mesurer le volume pulmonaire, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et les débits respiratoires. Cet examen s'effectue dans des conditions optimales c'est à dire sans affection respiratoire aiguë. Le VEMS est un outil important pour le suivi de la maladie et de l'atteinte pulmonaire ainsi que l'efficacité des traitements.

La pléthysmographie permet de mesurer la capacité pulmonaire totale c'est à dire la quantité totale d'air contenue dans la poitrine après avoir inspiré le plus profondément possible. Cet examen permet aussi de mesurer le volume résiduel fonctionnel (FRV) c'est à dire la quantité d'air laissée dans les poumons après avoir expiré au maximum. Il permet d'obtenir aussi la capacité résiduelle fonctionnelle c'est à dire la quantité d'air laissée dans les poumons après avoir expiré normalement.

La capacité de diffusion pulmonaire consiste à mesurer la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) c'est à dire de mesurer la capacité de transfert des gaz entre les alvéoles jusqu'aux globules rouges.

La gazométrie artérielle permet de mesurer la pression en oxygène (pO₂) ainsi que la pression en dioxyde de carbone (pCO₂) dans le sang artériel.

L'ensemble de ces examens permettent au médecin d'apprécier la capacité pulmonaire du patient et sont réalisés, en général, une fois par an pour suivre l'évolution de l'atteinte pulmonaire.

Ces explorations fonctionnelles sont adaptées à l'âge du patient, possiblement réalisable dès l'âge de 3 ans et se complètent avec une imagerie médicale.

2.2 Imagerie du thorax

L'imagerie médicale la plus fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose sont les radiographies et les scanners. Elle permet de mettre en évidence l'évolution des lésions pulmonaires comme par exemple l'élargissement du diamètre des bronches.

La radiographie consiste à envoyer des rayons sur le patient au niveau de la zone à étudier. Les rayons utilisés pour la radiographie sont les rayons X. Cela permet d'obtenir des images par atténuation d'un faisceau de rayons X à travers le corps. Cette atténuation dépend de l'épaisseur et de la densité des tissus. Les images produites suite à la radiographie sont planes, de ce fait l'étude des poumons est souvent limitée mais permet de mettre en évidence des foyers de pneumopathie. Par contre la radiographie ne suffit pas pour étudier les anomalies structurelles.

Le scanner, aussi appelé tomодensitométrie (TDM) mesure l'absorption des rayons X par les tissus étudiés. Il permet de donner des images 2D et 3D des différentes structures anatomiques à étudier. Le scanner est un examen plus précis permettant de déceler une pathologie pulmonaire telle qu'évoqué précédemment comme la modification structurelle des bronches.

2.3 Analyse des germes dans les crachats

L'analyse des germes dans les crachats ou examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) permet de mettre en évidence les colonisations bactériennes des voies aériennes inférieures. Les crachats correspondent au mucus épais sécrété au niveau des bronches.

Les objectifs de l'ECBC sont :

- La recherche des bactéries responsables d'infection broncho-pulmonaire (ou pneumopathie)
- La détermination du traitement à mettre en place
- Éventuellement la surveillance de l'efficacité du traitement antibiotique en place.

Souvent les prélèvements sont contaminés par des bactéries salivaires ou des bactéries commensales de l'appareil respiratoire tel que *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou encore *Staphylococcus aureus*. De ce fait, s'il y a des bactéries dans l'ECBC ce n'est pas forcément synonyme d'infection. Lors d'une infection des voies aériennes inférieures il y a présence de plusieurs familles de bactéries différentes (infection pluri-bactérienne).

Plusieurs techniques existent pour le recueil des prélèvements comme l'expectoration spontanée, grâce à la kinésithérapie respiratoire, le brosseage bronchique, le lavage broncho-alvéolaire et l'aspiration endo-trachéale.

Les bactéries les plus fréquemment mises en évidence chez les patients atteints de mucoviscidose sont :

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia cepacia*.

D'autres bactéries plus virulentes peuvent être mises en évidence, ce qui permettra au médecin d'adapter les antibiotiques. Une connaissance de son statut microbiologique permet une meilleure prise en charge du patient, notamment dans l'adaptation de l'antibiothérapie par le médecin.

3. Bilan digestif

3.1 Échographie abdominale

L'échographie abdominale n'est pas systématique mais peut être réalisée si l'on suspecte des douleurs abdominales chez le patient.

Cet examen consiste à étudier les organes au niveau de l'abdomen grâce à une sonde qui produit des ondes ultrasonores de haute fréquence puis les reçoit. La sonde est déplacée sur la peau à l'aide d'un gel de contact. Les ondes reçues par la sonde sont directement converties en image par un ordinateur.

3.2 Métabolisme des sucres

Le métabolisme du sucre fait référence à l'état de santé du pancréas et au potentiel risque de diabète. La glycémie et l'hémoglobine glyquée sont des marqueurs sanguins qui permettent de la déceler. Une étude plus approfondie peut-être menée plus tard, devant des symptômes ou des résultats d'analyse évocateurs.

La prise en charge de la mucoviscidose est personnalisée, en fonction de l'âge du patient et du tableau clinique. De ce fait, l'ensemble des examens sus-cités ne sont pas systématiquement réalisés.

B) Traitements

Il existe un nombre important de médicaments utilisés pour la prise en charge de la symptomatologie de la mucoviscidose, mais aucun curatif à aujourd'hui.

La prise en charge médicamenteuse de la mucoviscidose comporte :

- Des médicaments visant à soulager les symptômes de la sphère ORL tels que : des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des mucolytiques, ainsi que des antibiotiques en prévention et/ou en curatif lors d'infection pulmonaire.
- Des médicaments pour les symptômes de la sphère digestive tels que : des enzymes pancréatiques, des inhibiteurs de la pompe à protons, des antidiabétiques, des anti-diarrhéiques ou encore des laxatifs.
- Des médicaments pour l'aide à la procréation
- Des médicaments pour prévenir la déminéralisation osseuse.

La mucoviscidose entraîne une polymédication parfois dès l'enfance, le pharmacien délivrant les explications, les conseils et assurant la centralisation de l'ensemble des traitements pris par le patient, faisant de son rôle un rôle central dans la prise en charge.

1. Médicaments de la sphère ORL

1.1 Antibiotiques

L'antibiothérapie occupe une place importante dans le traitement de la mucoviscidose tentant d'éradiquer le plus rapidement les bactéries atteignant le patient. Le statut microbiologique des patients est vérifié régulièrement grâce aux ECBC car les contaminations bactériennes peuvent devenir chroniques. L'antibiothérapie prophylactique est aussi utilisée pour éviter la récurrence des épisodes d'exacerbations (cf symptomatologie).

La prise en charge antibiotique est personnalisée. L'antibiotique choisi dépend : du statut microbiologique du patient, de la bactérie concernée et de la persistance ou non des symptômes.

1.1.1 Actifs sur *Staphylococcus aureus*

Tout d'abord, il faut distinguer les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM) les plus fréquentes, des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) plus difficiles à traiter.

L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée pour ces germes car cela provoquerait une colonisation par *P. aeruginosa* plus fréquente et plus précoce (47).

Dans le cas d'une infection à SASM le traitement recommandé en première intention est une Bêta-lactamine à dose maximale, pendant minimum 14 jours :

- OXACILLINE (ISTOPEN®) injectable
- CLOXACILLINE (ORBENINE®) per os ou injectable
- Associé ou non à l'ACIDE FUCIDIQUE (FUCIDINE®)

L'OXACILLINE se présente sous forme de flacon de poudre pour solution injectable, il est disponible à l'officine. Il est administré au patient 4 à 6 fois par jour par voie intraveineuse (IV) en perfusion lente (48).

La CLOXACILLINE injectable n'est pas disponible à l'officine. Elle est disponible sous forme de gélules, la posologie est fractionnée en trois prise par jour idéalement une demi-heure avant le repas. Il ne faut pas ouvrir les gélules, donc cette forme n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans ou au patient qui ne savent pas avaler les gélules (49).

L'ACIDE FUSIDIQUE est disponible sous forme de suspension buvable ou de comprimés. La suspension buvable est pratique pour les enfants, il faut bien agiter le flacon avant l'administration. Une cuillère mesure est fournie, il faut conseiller aux parents de ne pas utiliser une autre cuillère mesure. La prise d'ACIDE FUSIDIQUE est contre-indiquée avec le traitement par statine, il faut alors être vigilant chez les adultes (50).

Dans le cas d'une infection à SARM la bi-thérapie PRISTINAMYCINE (PYOSTACINE®) et RIFAMPICINE (RIFADINE®) est recommandée en première intention. En alternative il y a les glycopeptides tels que VANCOMYCINE et TEICOPLANINE (TARGOCID®). Autre alternative : le LINEZOLIDE (ZYVOXID®) antibiotique bactériostatique appartenant à la famille des oxazolidiones. La VANCOMYCINE, la TEICOPLANINE et le LINEZOLIDE ne sont pas disponibles en ville mais ils figurent sur la liste des médicaments disponibles en rétrocession (51). La PRISTINAMYCINE est disponible à l'officine sous forme de comprimés de 250 ou 500mg ce qui est intéressant pour traiter aussi les enfants. Il est administré par voie orale, au moment des repas. Sur les comprimés figure une barre de cassure qui permet de faciliter la prise mais les comprimés ne sont pas sécables. Chez les enfants il est possible d'écraser les comprimés et de les mélanger à un peu de lait ou un excipient sucré comme la confiture par exemple (52). La prise de colchicine est formellement contre-indiquée avec la prise de PRISTINAMYCINE.

La RIFAMPICINE est disponible sous différentes formes : gélules, suspension buvable ou poudre et solvant pour perfusion. Les gélules et la suspension buvable sont à prendre idéalement à distance du repas (au moins une demi-heure avant) en une prise, par exemple le matin à jeun. Les gélules sont utilisables à partir de 6 ans. La RIFAMPICINE injectable est administrée en une ou deux perfusion IV lente (environ 1h30). Il faut mettre en solution la poudre puis l'incorporer dans le soluté pour perfusion de 250mL de solution à 5% de glucose. La RIFAMPICINE est un inducteur enzymatique puissant, surtout du cytochrome P450 (CYP450) entraînant de nombreuses contre-indication comme avec les anticoagulant, les antiviraux et les antifongiques azolés par exemple (53–55).

Le pharmacien d'officine sera amené à délivrer les antibiotiques sus-cités tout en conseillant, guidant les parents ou le patient lors de la délivrance du traitement, et s'assurant du respect des posologies et la durée du traitement afin d'éviter les rechutes et résistances.

1.1.2 Actifs sur *Pseudomonas aeruginosa*

Pour traiter une primo-colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* la plupart des équipes françaises utilisent le protocole classique. C'est à dire une association de deux antibiotiques bactéricides : une bêta-lactamine et un aminoside par voie IV pendant 14 à 21 jours. Cette cure peut être suivie ou non d'aérosol de COLISTINE (COLIMYCINE®) pendant 3 à 6 mois.

Les Béta-lactamines utilisées sont :

- Uréidopénicilline +/- inhibiteur de bêta-lactamase : PIPERACILLINE +/- TAZOBACTAM (TAZOCILLINE®) → Disponible à l'officine
- Céphalosporine de 3ème génération : CEFTAZIDIME (FORTUM®) → Disponible à l'officine
- Monobactame : AZTREONAM (AZACTAM®) → Disponible à l'officine
- Carboxypénicilline +/- inhibiteur de bêta-lactamase : TICARCILLINE (TICARPEN®) +/- ACIDE CLAVULANIQUE (CLAVENTIN®) → Non disponible à l'officine
- Carbapénèmés : IMIPENEM (TIENAM®) et MEROPENEM → respectivement disponible et non disponible à l'officine

Elles sont prescrites en 3 à 4 injections quotidiennes ou en perfusion continue pour CEFTAZIDIME. Le choix de la molécule ainsi que la posologie sont adaptés en fonction du patient.

Les aminosides utilisés sont :

- TOBRAMYCINE (NEBCINE®) → Disponible à l'officine
- AMIKACINE → Non disponible à l'officine

Ils sont prescrits en 1 à 3 injections quotidiennes, le plus utilisé est la TOBRAMYCINE en dose unique journalière (47,56). En alternative il est possible d'utiliser la CIPROFLOXACINE (CIFLOX®) per os. Lors de la délivrance de ces antibiotiques par voie injectable en perfusion il est important de délivrer les solutions nécessaires au reconditionnement et à la dilution des produits : l'eau pour préparation injectable (PPI) ou une solution de NaCl à 0,9% pour reconditionner et des poches de glucose 5% ou de NaCl 0,9% pour diluer (57). La CIPROFLOXACINE est disponible sous forme de comprimés, de suspension buvable ou d'injection. La suspension buvable doit être reconditionnée avant d'être administrée. Le conditionnement est composé de deux flacons, il convient de verser l'intégralité du petit flacon brun (avec les granulés) dans le grand flacon blanc qui contient le solvant, ne pas y ajouter d'eau lors de la reconstitution et bien agiter avant chaque administration. Ce flacon est à conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) pendant maximum 14 jours (58). Idéalement la CIPROFLOXACINE doit être prise à jeun assurant une absorption plus rapide et ne pas l'associer avec des produits laitiers ou des jus de fruits enrichis en minéraux comme les jus de fruits enrichis en calcium.

Chez l'enfant de moins de 6 ans la prise en charge de la primo-colonisation par *P. aeruginosa* se fait principalement à l'hôpital. Par la suite la prise en charge à domicile est privilégiée.

L'efficacité du traitement antibiotique est contrôlée, si possible, tous les mois par ECBC.

L'infection chronique à *P. aeruginosa* est identifiée quand la bactérie est présente pendant 6 mois sur 3 EBCB consécutifs à au moins 1 mois d'intervalle (47,59). Elle est caractérisée par l'apparition du phénotype mucoïde de la bactérie et du biofilm qui protège la bactérie contre le traitement antibiotique ou la réponse immunitaire de l'hôte (60). La prise en charge de cette colonisation consiste, en entretien, à des cures de 28 jours de TOBRAMYCINE (TOBI®) inhalé à nébuliser ou des cures IV trimestrielles si le patient présente des difficultés d'observance du traitement inhalé. Lors d'exacerbation la voie IV est préférée. Une bithérapie bêta-lactamine (choisie parmi celles sus-citées en fonction de l'antibiogramme et des réponses antérieures) et TOBRAMYCINE est préconisée pendant au moins 14 jours. Si la bactérie est multirésistante, une trithérapie est envisageable.

1.1.3 Actifs sur *Haemophilus influenzae*

Pour traiter la colonisation à *H. influenzae* il est possible d'utiliser l'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (AUGMENTIN®), l'AMPICILLINE/SULBACTAM (UNACIM®), le CEFIXIME (OROKEN®), le CEFPODOXIME (ORELOX®) ou encore la CIPROFLOXACINE (CIFLOX®). Certaines souches d'*H. influenzae* sont résistantes aux antibiotiques. Dans ce cas, la CIPROFLOXACINE est utilisée de préférence assurant moins de résistances (61).

L'UNICIM® est disponible sous forme de poudre pour injection, la posologie est de deux injection intramusculaire (IM) profondes. Une fois reconditionnée la solution doit être injectée dans les plus bref délais.

L'AUGMENTIN est disponible selon différents modes d'administrations : injectable, comprimés, sachets et suspension buvable. La suspension buvable doit être reconditionnée avant l'administration en ajoutant de l'eau minérale dans le flacon puis il est conservé au réfrigérateur en fonction des laboratoires qui commercialisent le produit. Il est nécessaire d'agiter le flacon avant chaque administration (62).

Le CEFIXIME et le CEFPODOXIME sont disponibles sous formes de comprimés et de suspension buvable. Ils sont reconstitués eux aussi par addition d'eau avant l'administration (63,64). Ces trois derniers antibiotiques : AUGMENTIN, CEFIXIME et CEFPODOXIME doivent être pris au début d'un repas.

1.1.4 Actifs sur *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia est une bactérie naturellement résistante à plusieurs antibiotiques. Mais elle est sensible au TICARCILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (CLAVENTIN®), au TRIMÉTHOPRIME/SULFAMÉTHOXAZOLE (BACTRIM®), à la DOXYCYCLINE, à la MINOCYCLINE, à la CEFTAZIDIME et à la LÉVOFLOXACINE (TAVANIC®) (65,66). Face aux résistances développées par la bactérie le choix de l'antibiotique se fait en fonction de la sensibilité de la bactérie isolée.

Le COTRIMOXAZOLE, la DOXYCYCLINE et la LÉVOFLOXACINE sont disponibles en comprimés ils sont utilisés pour les exacerbations moins sévères traitées en ville. Le COTRIMOXAZOLE est le seul disponible en suspension buvable plus facile d'utilisation chez les enfants.

1.1.5 Actifs sur *Achromobacter xylosoxidans*

A. xylosoxidans est aussi une bactérie naturellement résistante. Le choix du traitement est fait en fonction de l'antibiogramme. Les molécules les plus actives sur cette bactérie sont le COTRIMOXAZOLE (BACTRIM®), la MINOCYCLINE (MYNOCINE®), le MÉROPENÈM, L'IMIPÉNÈM, le PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM (TAZOCILLINE®) et le CEFTAZIDIME (67).

1.1.6 Actifs sur les mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

Les bactéries appartenant au complexe *Mycobacterium avium* sont généralement traitées par un macrolide : CLARITHROMYCINE ou AZITHROMYCINE, de la RIFAMPICINE et de L'ÉTHAMBUTOL. *Mycobactérium abscessus* est plus résistante, le plus souvent le traitement de première intention est une thérapie combinée composée de la CLARITHROMYCINE, L'AMIKACINE et du CÉFOXITINE ou de L'IMIPÉNÈM. Si *M. abscessus* est résistante à ces antibiotiques il existe en alternative la CIPROFLOXACINE, la GATIFLOXACINE, la MOXIFLOXACINE, le LINÉZOLIDE et la TIGÉCYCLINE (68).

1.1.7 Actifs sur *Burkholderia cepacia*

Le traitement d'une infection à *B. cepacia* est difficile à prendre en charge pour sa résistance aux antibiotiques couramment utilisés et sa capacité à développer des résistances au cours du traitement. Une association d'antibiotique est par conséquent souvent utilisées. Généralement une association de deux médicaments par voie parentérale est utilisée : du COTRIMOXAZOLE avec une bêta-lactamine (CEFTAZIDIME, PIPÉRACILLINE ou MÉROPENEM) ou une fluoroquinolone (69). Une trithérapie est envisageable aussi. Il est malheureusement difficile d'éradiquer cette bactérie.

1.2 Antifongiques

Les antifongiques utilisés ont pour but de traiter les infections fongiques et de limiter le risque d'apparition d'ABPA. Les antifongiques de la famille des azolés sont les plus utilisés et les plus efficaces tels que L'ITRACONAZOLE (SPORANOX®), le FLUCONAZOLE (TRIFLUCAN®), le POSACONAZOLE (NOXAFIL®) ou encore le VORICONAZOLE (VFEND®). L'AMPHOTÉRICINE B (AMBISOME®) est aussi envisageable sous sa forme liposomale (70,71). Une étude récente expose l'essai de l'utilisation de L'OMALIZUMAB chez les patients atteints de mucoviscidose souffrant d'ABPA ou d'asthme sévère, cela a ralenti la baisse de leurs VEMS (72).

1.3 Anti-inflammatoires

1.3.1 Azithromycine

L'AZITHROMYCINE est un antibiotique macrolide et est utilisé pour diminuer l'inflammation chez le sujet atteint de mucoviscidose. Ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulateur sont recherchées pour éviter les exacerbations et maintenir la VEMS en diminuant l'inflammation pulmonaire.

Généralement il est administré 3 fois par semaine au long cours. La balance bénéfice/risque est constamment à évaluer en raison de sa capacité à favoriser le développement de bactéries résistantes (73).

1.3.2 Corticothérapie

Les corticoïdes sont utilisés pour traiter les inflammations importantes. Leur utilisation au long cours été étudiée et ils se sont montrés très efficace sur l'amélioration de la fonction pulmonaire. Seulement les multiples effets indésirables de leur administration au long cours limitent leur utilisation (74). Les molécules utilisées sont METHYLPREDNISOLONE (MEDROL®), PREDNISONNE (CORTANCYL®) et PREDNISOLONE (SOLUPRED®).

Les corticoïdes sont pris le matin pendant le petit-déjeuner. Si le traitement par corticothérapie dure plus de 10 jours, une mise en place des paliers dégressifs à l'arrêt du traitement est préférable et si le traitement est utilisé au long cours il faut conseiller au patient de suivre un régime hyposodé (maximum 4g de sel par jour) voir désodé (moins de 2g de sel par jour).

1.3.3 Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires ne sont pas recommandés au long cours chez les patients atteints de mucoviscidose. En cas d'inflammation forte et afin d'éviter l'utilisation des corticoïdes, l'IBUPROFÈNE peut être prescrit. Il aurait un effet bénéfique sur la fonction pulmonaire chez les enfants (74).

1.4 Aérosolthérapie

L'aérosolthérapie est très utilisée dans la prise en charge de la mucoviscidose pour son effet local sur l'appareil respiratoire. Elle peut être mise en place sous différentes formes : solution à nébuliser, spray de solution à inhaler ou poudre à inhaler.

1.4.1 Solution à nébuliser

Il existe plusieurs solutions à nébuliser employées pour la prise en charge de la mucoviscidose. L'intérêt d'utiliser cette forme est que l'aérosol pénètre profondément dans l'arbre bronchique. Il existe différents types de nébuliseur, avec quasi tous la même fonctionnalité. Le principe est de produire des micro-gouttelettes qui peuvent aller jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Pour la mucoviscidose, les solutions à nébuliser utilisées sont (56):

- Les bêta 2 mimétique :
 - TERBUTALINE (BRICANYL®)
 - SALBUTAMOL (VENTOLINE®)
- Un anticholinergique : IPRATROPIUM (ATROVENT®)
- Les corticoïdes inhalés :
 - BUDÉSONIDE (PULMICORT®)
 - BÉCLOMÉTHASONE (Beclospin®)
- Les antibiotiques :
 - TOBRAMYCINE (TOBI®)
 - COLIMYCINE
- Un mucolytique spécifique du traitement de la mucoviscidose : DORNASE ALPHA ou DÉSOXYRIBONUCLÉASE (PULMOZYME®)

Le PULMOZYME doit être administré par nébulisation une fois par jour au long cours. Il se conserve au réfrigérateur (entre +2 et +8°C), à l'abri de la lumière et ne doit pas être dilué. Ce traitement permet de lutter contre l'encombrement bronchique. C'est un traitement chronique, l'arrêt de la prise peut aggraver les symptômes respiratoires (75).

Lorsque le patient doit bénéficier d'une aérosolthérapie, une location de matériel est possible en pharmacie.

Lors de la délivrance d'un appareil, le pharmacien explique le mode utilisation (dépendant de chaque fournisseur) : les branchements des tubulures, la mise en place du masque ou de l'embout, la mise en marche. Il faut aussi expliquer le déroulement d'une séance : brancher l'appareil, remplir le nébuliseur de solution, placer le masque sur le nez et la bouche ou l'embout buccal dans la bouche et fermer les lèvres autour de façon hermétique, allumer l'appareil, respirer normalement pendant toute la durée de la séance (environ 15 minutes), quand il n'y a plus de solution dans le nébuliseur la séance est terminée, éteindre l'appareil.

Il existe différents types de nébuliseur : plus ou moins encombrant, plus ou moins bruyant. Pour les patients atteints de mucoviscidose qui devront, parfois, faire des inhalations une dizaine de fois par jour, pour des raisons de commodité il convient de préférer un modèle transportable facilement et peu bruyant.

L'explication du nettoyage rigoureux du matériel est importante surtout si le patient doit prendre différents traitements à nébuliser. Le nettoyage se fait à l'eau tiède avec une goutte de liquide vaisselle au niveau de toutes les interfaces en contact avec les médicaments puis, le nébuliseur sèche à l'air libre.

Bien rappeler aux parents ou au patient de ne pas oublier de se rincer la bouche après l'inhalation des corticoïdes. Soit avec un linge propre humide pour les enfants soit avec de l'eau.

1.4.2 Spray de solution à inhaler

Les sprays sont utilisés régulièrement dans le traitement de la mucoviscidose pour aider le patient à mieux respirer. Ils peuvent permettre aux patients de limiter le nombre de séance avec l'aérosol et combiner plusieurs molécules en une inhalation.

Les sprays disponibles sont (56):

- Bêta 2 mimétiques :
 - SALBUTAMOL (AIROMIR AUTOHALER®, VENTOLINE®)
 - SALMÉTÉROL (SEREVENT®)
 - FORMOTÉROL (FORMOAIR®)
- Corticoïdes :
 - BÉCLOMETHASONE (BECLOJECT®, BECLOSPRAY®, BECOTIDE®, ECOBEC®, QVAR®, QVAR AUTOHALER®)
 - FLUTICASONE (FLIXOTIDE®)
- Bêta 2 mimétiques + Corticoïdes :
 - SALMÉTÉROL + FLUTICASONE (SÉRÉTIDE®)

- FORMOTÉROL + BECLOMETHASONE (INNOVAIR®)
- FORMATÉROL + BUDÉSONIDE (SYMBICORT RAPIHALER®)

Pour l'utilisation des spray la coordination mains-poumons est nécessaire permettant de déclencher la dose et l'inspirer simultanément. Cette coordination est difficile pour les enfants jusque 6 ans et certains adultes, un dispositif par chambre d'inhalation est donc proposé. Des systèmes sont disponibles pour certaines molécules qui permettent de s'affranchir de cette coordination tels que AIROMIR AUTOHALER® et QVAR AUTOHALER®. Ces systèmes consistent à libérer la dose grâce à l'inspiration du patient.

1.4.3 Poudre à inhaler

Comme le système autohaler le système de poudre à inhaler permet au patient de prendre son traitement sans avoir de coordination mains-poumons. Les inhalateurs sont équipés de système de libération de la poudre que le patient peut recevoir lors de l'inspiration (76). Ce système est dépendant d'un bon débit inspiratoire : au minimum 30 L/min, qui peut parfois être difficilement atteint par un patient atteint de mucoviscidose particulièrement en période d'exacerbation.

Les molécules disponibles sont quasiment similaires à celle des sprays (56):

- Bêta 2 mimétiques :
 - SALBUTAMOL (VENTILASTIN NOVOLIZER®)
 - TERBUTALINE (BRICANYL TURBUHALER®)
 - SALMÉTÉROL (SEREVENT DISKUS®)
 - FORMOTÉROL (ASMELOR NOVOLIZER®, FORADIL®)
- Corticoïdes :
 - BUDÉSONIDE (MIFLONIL BREEZHALER®, PULMICORT TURBUHALER®)
 - BÉCLOMETHASONE (MIFLASONE®)

- FLUTICASONE (FLIXOTIDE DISKUS®)
- Bêta 2 mimétiques + Corticoïdes :
 - SALMÉTÉROL + FLUTICASONE (SÉRÉTIDE DISKUS®)
 - FORMOTÉROL + BECLOMETHASONE (INNOVAIR NEXTHALER®)
 - FORMOTÉROL + BUDÉSONIDE (DUORESP SPIROMAX®, SYMBICORT®)

Il faut savoir que ces trois modes d'inhalation ne sont pas réellement équivalents. Pour que le traitement soit optimal il faut que les molécules libérées aient un MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) inférieur à $3\mu\text{m}$ idéalement ($2,4\mu\text{m}$ chez les nourrissons). Le nébuliseur permet de produire de plus petites molécules que les autres systèmes permettant aux molécules d'être plus pénétrantes. Les sprays sont performants sur la délivrance d'une quantité maximale de produit et une faible taille des molécules mais leur utilisation est compliquée comme précité. Pour les poudres, l'utilisation est plus facile mais ce dispositif est dépendant du débit respiratoire du patient et surtout de sa capacité inspiratoire.

Donc, le choix du dispositif d'inhalation est fait en fonction des caractéristiques du patient : son âge, son niveau de compréhension, sa capacité respiratoire et son mode de vie. Il y a une large possibilité de mode d'administration pour les traitements visant à améliorer la fonction respiratoire du patient. Il est donc important que le pharmacien conseille et informe le patient sur l'utilisation des dispositifs ainsi que l'importance de bien respecter la fréquence d'administration. Il convient de vérifier la bonne observance du patient sur ces traitements. La mauvaise utilisation du traitement peut le mettre en échec.

1.5 Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie peut être mise en place chez les patients atteints de mucoviscidose lorsque la fonction respiratoire se dégrade fortement (77). La supplémentation en oxygène est prescrite lorsque soit la pression partielle en oxygène (PaO_2) est inférieure à 60 mmHg, soit une baisse de la saturation en oxygène (SpO_2) d'au minimum 5% (et une valeur inférieure à 90%). La PaO_2 est mesurée par un gaz du sang. La SaO_2 est mesurée par un oxymètre de pouls.

Il existe différentes sources d'oxygène à usage médical à domicile :

- Les concentrateurs d'oxygène
- Les bouteilles d'oxygène gazeux
- Les réservoirs d'oxygène liquide (78).

En pratique, lorsque le patient se présente avec une ordonnance comportant de l'oxygène médical, le pharmacien peut être amené à le délivrer ou à sous-traiter cette dispensation à un organisme autorisé. La prescription doit contenir : la nature de la source et la durée d'administration quotidienne. S'il s'agit d'une source fixe, le débit d' O_2 au repos en L/min. S'il s'agit d'une source mobile, le mode d'administration (continu ou pulsé), le débit ou le réglage et la portabilité (en bandoulière ou sur un chariot) doit y figurer. L'ordonnance doit être faite par un médecin du CRCM ou un pneumologue. La première prescription est pour une durée maximale de trois mois puis il est possible de la renouveler pour un an. Le pharmacien doit veiller à respecter et/ou faire respecter les bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical (BPDO) (79).

2. Médicaments de la sphère métabolique

2.1 Enzymes pancréatiques

La thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques est très fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose. Les enzymes sont données pour combler le déficit nécessaire à la digestion des aliments (80). En France l'enzyme pancréatique disponible est la PANCRÉATINE (CREON® et EUROBIOL®) (56).

Les posologies varient en fonction du patient et en fonction de ce qu'il mange aussi, en général la posologie recommandée est d'environ 85 000 UI par jour. Cette supplémentation permet chez l'enfant de prévenir la dénutrition et chez l'adulte de prévenir la malnutrition.

2.2 Acide biliaire

Le traitement des patients atteints de mucoviscidose est très souvent composé d'une complémentation en acide biliaire pour traiter la cholestase chronique chez le patient car sa bile est anormalement épaisse. Cela permettrait de diminuer le risque de maladie hépatique (81). La molécule la plus utilisée est l'ACIDE URSODÉSOXYCHOLIQUE (CHOLURSO®, DELURSAN®, TILLHEPO®, URSOFALK® [ATU], URSOLVAN®). La posologie la plus efficace est entre 20 et 30mg/kg par jour.

2.3 Anti-diabétique

Le CFRD est une des conséquences du dysfonctionnement pancréatique. Il est important de le prendre rapidement en charge. Il peut apparaître dès le plus jeune âge comme il peut ne jamais apparaître. Parfois il survient lors d'exacerbation pulmonaire, dans ce cas une hyperglycémie peut être mise en évidence. Si elle persiste plus de 48h un traitement est mis en place, de plus ou moins courte durée.

Le traitement recommandé est l'insuline. Le patient devra donc se piquer tous les jours voire plusieurs fois par jour. Il existe plusieurs « type » d'insuline en fonction de leur rapidité et de leur durée d'action : les insulines rapides, intermédiaires ou lentes (cf annexe n°2). Les traitements par voie orale ne sont pas exclus mais sont moins recommandés que l'insuline car ils ont moins été étudiés chez le patient atteint de mucoviscidose. Il est possible de voir le RÉPAGLINIDE, des analogues de GLP-1, des inhibiteurs de DPP-4 ou encore la METFORMINE (82).

Il faut toujours insister et rappeler aux patients l'importance du suivi du CFRD ainsi que du risque de complications.

3. Autres médicaments

3.1 Supplémentation vitaminique

Les carences vitaminiques sont fréquentes chez les patients. Surtout les vitamines liposolubles : A, D, E et K. Elles sont très souvent la cible des suppléments.

Vitamine :	Spécialités :
Vitamine A :	A 313®
Vitamine D :	Adrigyl®, Dedrogyl®, ZymaD®
Vitamine E :	Difarel E®, Toco®, Tocolion®
Vitamine K :	Vit K1®
Mélanges :	Hydrosol®, Uvesterol®

Tableau 5 : Exemple de vitamine ou de mélange vitaminique disponible en officine (56).

3.1 Prévention de la déminéralisation osseuse

Les patients atteints de mucoviscidose ont un risque accru de fragilité osseuse. Non seulement dû à leur statut nutritionnel instable mais aussi aux carences vitaminiques. De ce fait il est possible que les patients aient besoin d'une supplémentation en CALCIUM (CALCIDOSE®, CACIT®, CALTRATE®, OROCAL®) et une prescription d'un bi-phosphonate. Les bi-phosphonates les plus courants sont L'ALENDRONATE (FOSAMAX®, STEOVESS®) et le RISÉDRONATE (ACTONEL®) (56). Il faut être vigilant lors de la délivrance car en fonction des dosages la posologie n'est pas la même, cela peut engendrer des erreurs de prescription et/ou de délivrance. Par exemple, le RISÉDRONATE 35mg et 75mg est à prendre qu'une seule fois par semaine alors que le 5mg est à prendre tous les jours. Les bi-phosphonates ont un mode de prise particulier à cause des effets indésirables qu'ils peuvent entraîner, il faut donc bien expliquer aux patients lors de la première délivrance, puis faire des rappels lors du renouvellement. Ces médicaments doivent se prendre à jeun (avant le petit-déjeuner au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments) avec de l'eau du robinet préférentiellement (moins riche en minéraux). Les patients ne doivent pas s'allonger pendant 30 min après la prise du bi-phosphonate (83,84).

3.2 Prévention de la perte de chlore

Il est possible de voir des prescriptions de gélules de NaCl ou encore de comprimés ou de solution, car les patients excrètent une quantité importante de sodium. Donc il faut qu'il puisse pallier à cette perte en ingérant des grandes quantités de NaCl. Pour les nouveau-nés, ce sera un ajout d'environ 1,5g par jour et pour les adultes cela peut aller jusqu'à 2g pour 10kg de poids corporel lors de fortes chaleurs (85).

C) Nouveaux traitements

1. Thérapie protéique

Toujours dans l'optique d'améliorer un maximum la qualité de vie du patient, de nouveaux traitements, plus spécifiques, ont vu le jour tel que le KALYDECO®, L'ORKAMBI®, le SYMKEVI®, le KAFTRIO® et le TRIKAFTA® (Tableau n°6).

<u>Spécialité :</u>	<u>DCI :</u>	<u>Dosage :</u>
KALYDECO®	IVACAFTOR	150mg, 75mg, 50mg, 25mg
ORKAMBI®	LUMACAFTOR + IVACAFTOR	100/125mg 200/125mg
SYMKEVI®	TEZACAFTOR + IVACAFTOR	100/150mg
KAFTRIO®	ELEXACAFTOR + TEZACAFTOR + IVACAFTOR	100/50/75mg
TRIKAFTA®	ELEXACAFTOR + TEZACAFTOR + IVACAFTOR/ IVACAFTOR	Ad : 100/50/75mg + 150mg Enf : 50/25/37,5mg + 75mg

Tableau 6 : Les spécialités disponibles pour la thérapie protéique (56).

Pour être plus précis, ces molécules permettent d'agir sur la protéine CFTR directement. Ce ne sont pas des traitements curatifs mais ils corrigent les protéines CFTR dès leur traduction.

Il existe 4 molécules capables d'agir sur CFTR : L'IVACAFTOR, le LUMACAFTOR, L'ELEXACAFTOR et le TEZACAFTOR, parfois combinées dans les spécialités précitées.

L'IVACAFTOR est un potentialisateur de la protéine CFTR, il augmente de façon sélective l'activité de la protéine (86).

Le LUMACAFTOR est un correcteur de la protéine CFTR, il agit sur la protéine CFTR en améliorant la maturation et le trafic cellulaire donc cela augmente la quantité de protéine fonctionnelle.

Le TEZACAFTOR améliore la production et le transport des protéines CFTR à la surface des cellules, il est utilisé uniquement en association avec une ou d'autres molécules.

L'ELEXACAFTOR a le même fonctionnement que le TEZACAFTOR et il est uniquement utilisé en trithérapie.

1.1 KALYDECO®

Depuis 2014 le KALYDECO® (IVACAFTOR) en comprimés est disponible à l'officine (87). Et depuis 2020 il est disponible en sachets (88). C'est un activateur sélectif de la protéine CFTR, il permet de normaliser le transport des ions à travers les canaux ce qui rendra les sécrétions moins épaisses. Il fait partie des médicaments orphelins c'est à dire qui est destiné au traitement d'une maladie rare possédant une prévalence ne dépassant pas 5 cas sur 10 000 dans l'Union Européenne (UE). Il existe sous différentes formes (cf tableau 7) en fonction de l'âge du patient.

Spécialité :	Indication :	Posologie :
KALYDECO® 150mg comprimés	Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du +gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.	1 comprimé par voie orale toute les 12h soit 2 comprimés par jour pour une dose journalière de 300 mg
KALYDECO® 25mg, 50mg et 75mg sachets	Traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant entre 5 kg et 25 kg atteints de la mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.	5 à 7kg : 25mg deux fois par jour 7 à 14kg : 50mg deux fois par jour 14 à 25kg : 75mg deux fois par jour

Tableau 7 : Formes disponibles de KALYDECO®, indications et posologies.

C'est un médicament d'exception, il nécessite une ordonnance d'exception ou « ordonnance à 4 volets » (cerfa 12708*02 annexe n°3). Il est soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Le renouvellement est non restreint (89).

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau sans croquer ni sucer, il ne faut pas les casser ni les dissoudre. Les sachets doivent être mélangés à 5mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge de l'enfant comme par exemple : de la compote, du yaourt, du lait ou un jus de fruit. Une fois mélangé, le produit est stable pendant 1 heure et doit donc être ingéré dans ce délai. KALYDECO® devra être administré immédiatement avant ou après une collation ou un repas contenant des graisses (fromage, lait entier, viande, poisson gras, avocat, barres ou boissons nutritives). Il faut prévenir les parents ou le patient d'éviter les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4, par exemple éviter la consommation de pamplemousse ou d'orange amère (inhibiteurs du CYP3A4). Ainsi que la consommation de millepertuis (inducteur puissant du CYP3A4) (56).

1.2 ORKAMBI®

ORKAMBI® est l'association de L'IVACAFTOR et du LUMCAFTOR (comme précité). Le LUMCAFTOR est un correcteur de CFTR qui agit directement sur la protéine f508del-CFTR (90). Il sera donc indiqué uniquement pour les patients homozygote f508del, il existe aussi différentes formes (cf tableau 8) pour prendre en charge les patients le plus tôt possible.

Spécialité :	Indication :	Posologie :
ORKAMBI® 100/125mg, 200/125mg comprimés	Traitement de la mucoviscidose chez les patients homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR chez les patients âgés de 6 ans et plus	→ 2 comprimés toutes les 12h. 6 à 11ans : 100/125mg soit une dose journalière de 400/500mg plus de 12ans : 200/125mg soit une dose journalière de 800/500mg
ORKAMBI® 100/125mg, 150/188mg en sachet	Traitement de la mucoviscidose des enfants homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, cette nouvelle forme en granulés est adaptée pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans	→ 1 sachet toute les 12h, soit 2 sachets par jour < 14kg : 100/125mg > 14kg : 150/188mg

Tableau 8 : Formes disponibles d'ORKAMBI®, indications et posologies (90,91).

Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle. Le renouvellement n'est pas restreint sous présentation de la PIH de moins de six mois lors de la délivrance (92).

La prise médicamenteuse, le mode d'administration ainsi que les précautions d'emploi sont les mêmes que pour KALYDECO®.

1.3 SYMKEVI®

Le SYMKEVI® est un médicament associant deux molécules: le TEZACAFTOR et L'IVACAFTOR. Le TEZACAFTOR est un principe actif qui augmente le nombre de protéine CFTR à la surface des cellules. Ce médicament a reçu l'AMM récemment en octobre 2018 (93). Il est indiqué chez les patients atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans et pesant au minimum 30kg, avec au moins une mutation F508del. Il est pris en charge chez les enfants seulement à partir de 12 ans pour l'instant (94). Comme le KALYDECO® il fait l'objet d'un remboursement selon la procédure des médicaments d'exceptions, il nécessite aussi une ordonnance de médicament d'exception. Et il sera soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle et le renouvellement n'est pas restreint.

Cette spécialité est toujours prescrite en association avec du KALYDECO®. La posologie sera un comprimé de SYMKEVI® le matin et un comprimé de KALYDECO® le soir, en respectant un intervalle de 12h entre les deux prises (comme pour les autres médicaments de la thérapie protéique).

Lors de la prise de SYMKEVI® la fonction hépatique devra être étroitement surveillée. En dosant les transaminases (ALAT et ASAT) avant le traitement puis tous les 3 mois pendant la première année de traitement et ensuite tous les ans. Si le taux de transaminases est 5 fois supérieur à la normale ou 3 fois supérieur, et la bilirubine 2 fois supérieure à la normale, il faudra interrompre le traitement par SYMKEVI® et surveiller scrupuleusement le bilan hépatique jusqu'à sa normalisation.

1.4 KAFTRIO® et TRIKAFTA®

Ces deux spécialités contiennent de L'IVACAFTOR, de L'ELEXACAFTOR et du TEZACAFTOR. Ce qui les différencie est que le TRIKAFTA® est un co-packaging avec deux comprimés comprenant les trois molécules précitées ainsi qu'un comprimé D'IVACAFTOR seul. Le TRIKAFTA® n'est pas disponible en ville il est soumis à une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) c'est à dire qu'il est délivré sous la responsabilité d'un médecin pour un patient donné selon des critères d'octroi.

Les critères d'octroi sont (95):

- Pour TRIKAFTA® comprimé (co-packaging de ELEXACAFTOR 100 mg, TEZACAFTOR 50 mg et IVACAFTOR 75 mg, comprimé et IVACAFTOR 150 mg comprimé) : Mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme chez les patients pesant plus de 30kg, hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs sur le second allèle d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR.
- Pour TRIKAFTA® comprimé (co-packaging de ELEXACAFTOR 50 mg, TEZACAFTOR 25 mg et IVACAFTOR 37.5 mg, comprimé et IVACAFTOR 75 mg comprimé) : Mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme chez les patients âgés de plus de 6 ans et pesant moins de 30kg.

Le KAFTRIO® est disponible en ville depuis le 3 juillet 2021 (96). Il existe qu'un seul dosage : 100mg D'ÉLEXACAFTOR, 75mg D'IVACAFTOR et 50mg de TEZACAFTOR. Il est toujours prescrit en association avec du KALYDECO®. Il nécessite une prescription initiale hospitalière semestrielle, le renouvellement est non restreint et est pris en charge selon la procédure des médicaments d'exceptions. Il fait partie de la liste des médicaments orphelins (97). Il est indiqué dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

La posologie recommandée est deux comprimés le matin de KAFTRIO® puis un comprimé de KALYDECO® le soir à 12h d'intervalle (98).

Il faut conseiller au patient, comme pour les autres médicaments de thérapie protéique, de le prendre lors d'une collation ou d'un repas riche en graisse. D'avaler les comprimés entiers sans les croquer, les casser ou les fractionner. Éviter les inhibiteurs ou inducteurs du CYP450 durant le traitement. Il est nécessaire de surveiller la fonction hépatique comme pour le SYMKEVI®.

En cas d'oubli d'un comprimé, si l'oubli est dans un délai de moins de 6h le comprimé peut être pris dès l'oubli observé. Si l'oubli est survenu dans un délai de plus de 6h, si c'est la prise du matin qui a été oubliée le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible et ne doit pas prendre la dose du soir. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle. S'il s'agit de la dose du soir, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle. Attention la dose du matin et la dose du soir ne doivent jamais être prise en même temps.

La thérapie protéique est une avancée importante dans le traitement de la mucoviscidose, de plus grâce à l'accès en ville de ces molécules cela sera plus facile pour les patients d'accéder à des médicaments qui peuvent augmenter considérablement leur confort de vie. Autre avancée non négligeable, ces traitements sont entièrement remboursés en France. Dans d'autre pays comme les États-Unis ou le Canada l'achat du médicament est à la charge des patients de ce fait il est parfois très difficile pour les patients de se soigner à cause du coût des soins. Pour commander ces traitements il faut se rapprocher du laboratoire Vertex.

2. Thérapie génique

Le principe de la thérapie génique est de « remplacer » le gène défectueux en introduisant du matériel génétique dans la cellule (99). Cela paraît simple mais en pratique il faut introduire de l'ADN dans les cellules pour modifier un gène, l'acheminement est réalisé par un vecteur. Il existe différentes sortes de vecteurs : adénovirus, rétrovirus, lentivirus...

L'avantage de cette thérapie est, qu'elle est indépendante des mutations en cause. Les premiers essais ont été menés en 1990. Par la suite, beaucoup d'essais ont vu le jour. En 2015, un essai clinique très important réalisé par le UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium a démontré pour la première fois que la thérapie génique pouvait fournir une stabilisation modeste du taux de déclin de la fonction pulmonaire. Mais cela n'était pas suffisant pour améliorer la fonction pulmonaire (100). De ce fait des approches sur différents vecteurs ainsi que sur de nouvelles cellules cibles naissent pour proposer de nouvelles avancées.

D) Kinésithérapie

La kinésithérapie occupe une place importante dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. En effet, le mucus produit en grande quantité et étant visqueux et collant, une partie du traitement est d'éliminer ces sécrétions des voies aériennes. Le kinésithérapeute prend en charge le plus souvent le patient dès que le diagnostic est posé. Il a donc un rôle de soignant ainsi que d'accompagnant pour le patient atteint et les parents et/ou l'entourage. Il s'occupe de drainer le mucus en excès, de maintenir une capacité respiratoire optimale un maximum de temps, de conserver ou augmenter la masse musculaire et de former le patient et les accompagnants aux différents exercices. Il existe un certain nombre de techniques pour travailler la respiration du patient telles que l'expiration forcée, la pression expiratoire positive, la compression thoracique à haute fréquence. Il est possible d'utiliser un flutter ou encore de former le patient au drainage autogène. Toutes ces techniques sont efficaces et peuvent être réalisées conjointement en fonction du patient, de son environnement, de son rythme de vie (101). Les études menées sur l'efficacité de la prise en charge par un kinésithérapeute montrent des effets bénéfiques à court terme de la kinésithérapie respiratoire (102).

Le but du kinésithérapeute est d'aider, au maximum, le patient à avoir une activité physique et respiratoire la plus normale possible.

E) Greffe

La greffe est le dernier recours dans la prise en charge de la mucoviscidose. Quand la capacité respiratoire n'est plus optimale malgré les traitements, reste le choix de la greffe pulmonaire, et dans de plus rares cas la greffe simultanée du foie, du pancréas et des poumons. Le parcours pour accéder à la greffe est assez chaotique. De plus il faut que le patient ait bien eu le temps de réfléchir aux conséquences qu'une greffe implique. De ce fait il est recommandé d'aborder le sujet de la greffe précocement avec les patients pour leur laisser ce temps de réflexion et d'étudier les avantages ainsi que les inconvénients (103).

Lorsque la décision de demande de greffe est prise, il y aura des examens spécifiques de l'organe concerné à réaliser comme un scanner ou une IRM, ainsi que l'avis d'un expert. Il y aura aussi une évaluation de la transplantation (comprenant l'état de santé du patient, son statut psychosocial...). Suite à cela il y aura l'inscription sur la liste d'attente de demande de greffe. Cette inscription doit être approuvée par le comité d'éthique. A savoir que lorsque l'inscription sur la liste est faite, la place du patient peut changer en fonction de son état de santé, de la gravité de la maladie ainsi que l'apparition possible d'une contre-indication à la greffe.

En effet la greffe représente un risque mais dans certains cas cela permet de rallonger l'espérance de vie jusqu'à ce qu'elle tende vers l'espérance de vie d'un sujet non atteint. Mais il y a beaucoup de précautions à adopter lorsque le patient est greffé car il est immunodéprimé. Il faudra, par exemple, être vigilant à la moindre infection, les vaccins vivant atténués seront contre-indiqués, l'entourage devra être vacciné et être prudent lorsqu'ils seront malades (surtout les enfants).

Chapitre 2 : Règles hygiéno-diététiques

Les patients atteints de mucoviscidose sont plus fragiles, leurs organismes et leurs défenses immunitaires sont moins performantes que chez un sujet non atteint. Les principaux ennemis des patients sont les bactéries, ils sont plus susceptibles de contracter une infection et des complications liées à celle-ci (comme évoqué dans le chapitre 4 de la partie I). De ce fait, ils doivent prendre des précautions particulières et parfois contraignantes, mais en étant prudents et évitant les comportements à risques, les patients atteints pourront vivre confortablement et faire les activités qu'ils souhaitent.

Les parties qui vont suivre vont être composées des conseils ainsi que des recommandations qui pourront être utiles de connaître pour éclairer au mieux les patients.

A) Environnement

Pour commencer, l'environnement du patient doit être le plus sain et le plus adapté possible. L'adaptation de l'environnement du patient concerne : le domicile, le lieu d'éducation ou de travail, lors des soins hospitaliers ainsi que les lieux où le patient est susceptible de passer beaucoup de temps, par exemple, le lieu d'une activité sportive ou encore une résidence secondaire.

Quelques précautions générales et fondamentales, qui doivent être respectées scrupuleusement, d'autant plus en cette période de crise sanitaire liée au COVID-19 :

- Lavage des mains méticuleux et régulier, surtout avant de manger, après être allé aux toilettes, avant et après avoir fait ses aérosols, après s'être mouché...
Le lavage des mains doit être fait avec de l'eau et du savon ou par friction avec de la solution hydro-alcoolique
- Rabattre le couvercle des toilettes avant de tirer la chasse d'eau pour éviter la projection d'aérosol
- L'hygiène corporelle ne doit pas être négligée, une douche ou un bain quotidien

- Préférer l'eau minérale en bouteille plutôt que l'eau du réseau commun et être toujours vigilant à la potabilité de l'eau le cas échéant
- Respecter le port du masque dans les endroits publics, et de même si un membre de l'entourage est souffrant
- Éviter les transports en commun, si ce n'est pas possible bien se désinfecter les mains à la sortie et porter le masque

Conseils et recommandations concernant le domicile :

- Aérer régulièrement le domicile et entretenir convenablement le système d'aération
- Éviter les éponges, qui sont souvent des réservoirs à bactéries, préférer une lavette, une fois utilisée bien la laisser sécher
- Préférer les savons avec distributeur plutôt que les pains savon pour se laver les mains ou même dans la salle de bain
- Nettoyer quotidiennement et désinfecter une fois par semaine (à l'eau de javel) les endroits de la maison où il est susceptible d'avoir de l'eau stagnante : robinetterie, sanitaires, baignoire, douche... car les siphons sont des réservoirs à bactéries pyocyaniques
- Laisser couler l'eau de la douche ou du bain quelques secondes avant utilisation et éviter les gants de toilettes
- La brosse à dents ne doit pas être partagée et doit être changée une fois par mois
- Faire tremper la brosse de toilette dans de l'eau de javel
- Condamner les vides ordures dans les appartements
- Privilégier les jouets qui peuvent être lavés et désinfectés et éviter ceux qui peuvent retenir l'humidité
- Éviter les plantes et les pots de fleurs qui sont des réservoirs à bactéries
- Éviter les aquariums et terrarium, surtout dans la chambre

- Si deux membres de la même famille sont atteints, d'autres précautions sont à respecter :
 - Ne pas partager les objets d'hygiène en contact avec les muqueuses : brosse à dents, couverts, gourdes...
 - Ne pas s'échanger les aérosols

Conseils concernant les vacances :

- Éviter les endroits clos, chauds et humides communs, comme les hammams, les saunas ou les parcs aquatiques couverts
- En cas de forte chaleur ne pas oublier d'emporter des gélules de NaCl pour combler la fuite de sel dans la sueur
- Précautions classiques concernant le soleil : ne pas s'exposer aux heures les plus chaudes, protection solaire indice 50, bien s'hydrater

Conseils concernant l'école ou le travail :

- Si plusieurs enfants atteints de mucoviscidose sont dans la même école, veillez à ce qu'ils aient le moins de contact possible
- Éviter les jeux ou les activités physiques dans la terre ou le sable (ex : bac à sable)
- Éviter les aquariums ou terrarium dans la classe ou le bureau
- Éviter les plantes vertes ou les placer hors de portée des enfants dans la classe ou le bureau
- Connaître son statut bactériologique

Conseils lors de soins ou d'un séjour à l'hôpital :

- Si le patient est porteur d'un germe résistant, toujours prévenir les professionnels de santé, respecter les gestes barrières et le port du masque
- Éviter d'aller trop en avance et de devoir attendre en salle d'attente

- Éviter de manipuler les revues ou magazines présents dans la salle d'attente

Des brochures existent, récapitulant tous ces conseils pour les patients, notamment une réalisée par les équipes de l'association Vaincre La Mucoviscidose (104), il est intéressant pour le patient de l'informer de l'existence de ces brochures car il en prend connaissance quand il le souhaite et un support écrit a plus d'impact pour appuyer un conseil à l'oral (annexe n°4).

L'environnement quotidien du patient étant une part importante pour lui apporter un confort optimal et minimiser les complications, une autre part importante au quotidien pour le patient sera la nutrition. De plus en plus de patients atteints de mucoviscidose font appel à un(e) nutritionniste pour les aider car la nutrition fait partie aussi de la prise en charge du patient.

B) Nutrition

La nutrition est un versant important aussi, pour la prise en charge de la mucoviscidose, en général une bonne nutrition est nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme et pour la prévention de nombreuses maladies chroniques. La mucoviscidose fait partie des maladies les plus à risque de malnutrition chez les patients, autant pour les bébés que pour les adultes. A l'époque de la découverte de la maladie les enfants décédaient très jeunes et souvent atteints de dénutrition et de nombreuses carences. Aujourd'hui avec les avancées scientifiques et la meilleure connaissance de la maladie, l'espérance de vie des patients est largement allongée et de ce fait les enjeux sont différents, il faut être vigilant et prévenir la dénutrition mais aussi le surpoids et l'obésité qui est désormais possible chez les patients.

La maladie est responsable d'un hyper métabolisme, c'est à dire que l'organisme de la personne atteinte va utiliser beaucoup d'énergie, même au repos. De ce fait, l'alimentation des patients atteints doit être très riche en calories, en graisses, en vitamines et en minéraux (105). Il y a aussi très souvent une supplémentation en vitamines, en minéraux et en enzymes pancréatiques, en fonction des carences du patient.

En ce qui concerne les bébés, la meilleure alimentation sera le lait maternel et si ce n'est pas possible un lait artificiel pour nourrisson adapté à son poids est un choix approprié, il faut quand même compléter avec des enzymes pancréatiques pour les nourrissons atteints d'insuffisance pancréatique.

Puis lorsque la diversification alimentaire a été faite, les apports caloriques doivent être supérieurs à la normale. Ce sont des habitudes à acquérir dès le plus jeune âge ainsi que des comportements alimentaires sains et un environnement de repas positif. Très souvent, les patients atteints de mucoviscidose développent une insuffisance pancréatique, de ce fait leur digestion n'est pas optimale, ce qui provoque des symptômes inconfortables tels que : douleurs abdominales, ballonnements abdominaux, flatulences, stéatorrhée, selles fréquentes... à cause de cela les patients ont souvent des difficultés à prendre du poids, de plus cela affecte leur rapport à la nourriture. Il existe des compléments nutritionnels qui peuvent aider les patients à compléter leur alimentation, malheureusement cela ne suffit pas toujours, surtout chez les jeunes enfants ou le retard de croissance est parfois important, de ce fait une nutrition entérale par sonde est mise en place.

Pour pallier à ce risque de dénutrition nous pouvons donner quelques conseils aux patients ou aux parents :

- Choisir des aliments frais et variés, éviter les aliments ultra-transformés et les plats préparés, privilégier les produits de qualité
- Accorder du temps aux périodes de repas, en faire un moment sympathique et plaisant pour entretenir un rapport agréable avec la nourriture. Éviter de manger devant la télévision ou en faisant autre chose, prendre conscience et éveiller les sens à la nourriture, aux différents goûts, odeurs, textures. Importance d'une bonne mastication des aliments pour une meilleure digestion et une meilleure assimilation des nutriments
- Privilégier les bonnes graisses, favoriser les acides gras poly-insaturés (AGPI) et les acides gras mono-insaturés (AGMI), en évitant les acides gras trans et en limitant les acides gras saturés (AGS). Exemple d'aliment riche en AGPI, plus précisément en oméga 3 comme l'acide docosahéxaénoïque (DHA) et

l'acide éicosapentaénoïque (EPA) : les fruits à coques (amandes, noix, noisettes...), les petits poissons gras (sardines, maquereaux, hareng, truite...), les huiles végétales...

- Contrôler la consommation des glucides à indices glycémiques élevés et riches en sucres rapides comme le pain, le riz et les pâtes blanches, les frites, les sodas, les confiseries, pâtisseries, biscuits et éviter les sucres ajoutés. Ces aliments sont très souvent consommés par les patients car ils sont riches en calories seulement on sait qu'ils ne sont pas recommandés car ils sont potentiellement mauvais pour la santé à long terme engendrant de la résistance à l'insuline et donc le diabète qui favorise l'inflammation chronique et le développement de certains cancers (106). Il faut donc privilégier les glucides à indices glycémiques moyens bas, comme le pain, le riz et les pâtes semi-complètes ou complètes, les légumineuses
- Trouver un équilibre pour la proportion de fibre, sans couper l'appétit et sans engendrer d'inconfort digestif
- Apporter des minéraux et des micronutriments via l'alimentation, surtout du sodium (qui est très fortement éliminé dans la sueur des patients), du calcium, du magnésium et les vitamines liposolubles (A, D, E, K). Les minéraux et les micronutriments sont disponibles et assimilables par diverses ressources telles que les produits laitiers, la viande, la volaille, le poisson, le cacao...
- Limiter les toxines et les xénobiotiques, en consommant des aliments (viandes, fruits et légumes) frais et issus de circuit court. Être vigilant aux méthodes de conservations pour éviter toutes contaminations bactériennes des aliments

C) Vaccination

La vaccination fait partie des moyens de prévention des complications chez le sujet atteint de mucoviscidose. Certaines vaccinations sont obligatoires et d'autres sont fortement recommandées chez les personnes fragiles et leur entourage. Il faut donc vivement conseiller au patient ou aux parents d'être rigoureux sur le respect du calendrier vaccinal.

Les enfants atteints de mucoviscidose doivent suivre le calendrier vaccinal classique, il n'y a pas de contre-indication, au contraire il y a des vaccins recommandés en plus des vaccins obligatoires.

Pour les enfants nés après le 1er janvier 2018, on compte à aujourd'hui 11 vaccinations obligatoires : contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, l'hépatite B, les infections à pneumocoques, les infections invasives à méningocoques du groupe C, la rougeole, les oreillons et la rubéole. Les schémas vaccinaux sont les suivants :

- Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, hépatite B et pneumocoque : 2 mois – 4 mois – 11mois
- Méningocoques de type C : 5 mois – 12 mois
- Rougeole, oreillons, rubéole : 12 mois – entre 16 et 18 mois

4.1 Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents – 2021

Pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place du calendrier vaccinal en 2013, se référer aux chapitres correspondants et/ou tableaux 4.8

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	15 ans	16-18 ans	
Recommandations générales	Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP	DTCaP		DTCaP		DTCaP				
	<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)		Hib	Hib		Hib						
	Hépatite B (Hep B)		Hep B	Hep B		Hep B						
	Pneumocoque (PnC) ¹		PnC	PnC		PnC						
	Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)				MnC		MnC					
	Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)					ROR 1	ROR 2					
	diphtérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) ¹								dTcaP			
	Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles								2 doses (0,6 mois) : vaccin nonavalent* (11/14 ans)			
	Rattrapage	Hépatite B					3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ²					
		Méningocoque C (vaccin conjugué)					1 dose jusqu'à 24 ans ⁴					
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles et jeunes garçons									3 doses selon le schéma 0, 2, 6 mois vaccin nonavalent (15 à 19 ans révolus)			
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)								2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure				

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond bleu sont obligatoires pour les enfants à partir du 1^{er} janvier 2018. Encadrés verts : co-administration possible.

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations indiqué, il n'est pas nécessaire de recommencer tout le programme vaccinal ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

Tableau 9 (107) : Tableau des vaccinations chez les enfants et les adolescents

Chez les patients atteints de mucoviscidose, d'autres vaccins sont très vivement recommandés, comme les vaccinations contre la grippe, l'hépatite A et le COVID-19 selon les schémas suivants :

- Grippe :
 - De 6 mois à 8ans : en primo-vaccination deux doses à 1 mois d'intervalle et une dose en rappel annuel
 - À partir de 9 ans : une dose annuelle
- Hépatite A :
 - Jusque 15 ans : une dose puis un rappel 6 à 36 mois plus tard maximum en fonction de la spécialité
 - À partir de 16 ans : une dose puis un rappel 6 à 18 mois plus tard maximum en fonction de la spécialité
- COVID-19 (Pfizer-Comirnaty à partir de 5 ans et Moderna à partir de 30 ans)
 - Si non immunisé : Une injection puis un rappel à 3 semaine minimum
 - Si immunisé depuis plus de 2 mois avant la vaccination : 1 injection
 - Si infection contracté plus de 14j après la primovaccination : pas de deuxième dose
 - Rappel : 3mois après la dernière dose
- Pneumocoque :
 - Une dose supplémentaire à 24 mois
 - Rappel tous les 3 à 5 ans

Il est important d'insister sur la vaccination auprès des patients et de leurs proches car c'est un moyen de prévention efficace.

Chapitre 3 : Analyse du questionnaire à l'intention des équipes officinales

A) Introduction

Il est important que les équipes soient à l'aise avec la prise en charge et les médicaments pour pouvoir aider le patient et le conseiller.

J'ai décidé de mettre en place un questionnaire (annexe n°5) à l'intention des équipes officinales dans le cadre de cette thèse afin d'étudier si les équipes officinales connaissent et se sentent à l'aise avec la mucoviscidose et les différents traitements.

Le questionnaire balaie plusieurs questions sans trop entrer dans les détails, pour essayer de toucher le maximum de personnes, et surtout d'être à la portée de l'ensemble de l'équipe officinale.

Il est constitué de 4 parties :

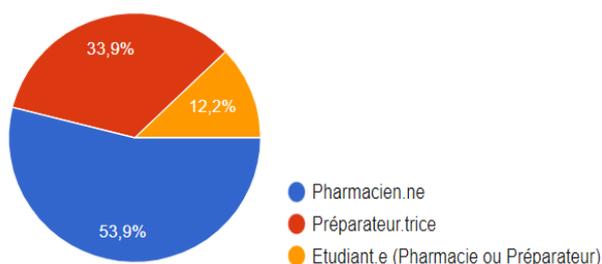
- Une partie à propos des personnes répondant au questionnaire
- Une partie sur les caractéristiques de l'officine où ils exercent
- Une partie sur la maladie
- Une partie sur le ressenti des personnes face aux conseils

Le questionnaire a été diffusé par mail, ainsi que sur un groupe fermé d'un réseau social. J'ai comptabilisé 115 réponses à ce questionnaire.

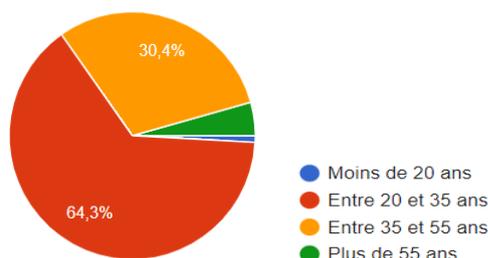
B) Les réponses

1. Population ayant répondu

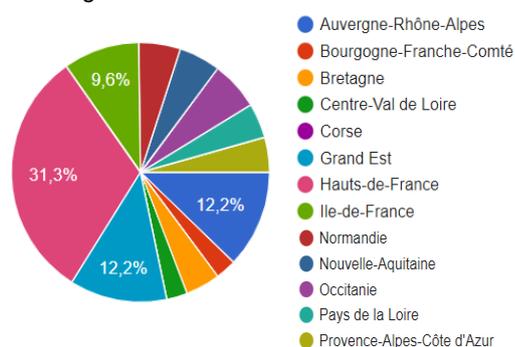
a. Poste occupé dans l'officine



b. Age



c. Région d'exercice



d. Environnement de l'officine

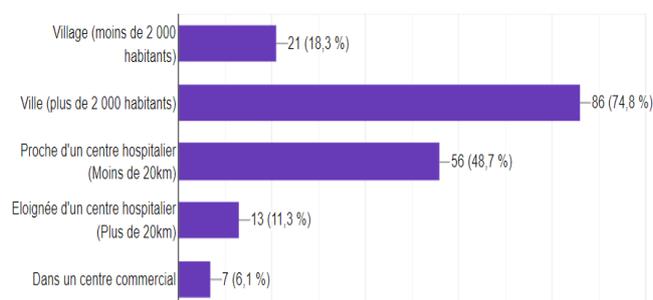


Figure 17 : Caractéristiques des personnes ayant répondu au questionnaire.

Les personnes ayant répondu au questionnaire sont à 53,9% des pharmaciennes, à 33,9% des préparatrices et à 12,2% des étudiants (Fig.17). Plus de la majorité des personnes ayant répondu ont entre 20 et 35 ans et 30,4% ont entre 35 et 55 ans.

J'ai remarqué que plus de 30% des personnes exercent en Hauts-de-France, ce qui n'est pas négligeable. De ce fait, j'ai regardé si la population exerçant en Hauts-de-France suit la même distribution que les personnes exerçant dans les autres régions (cf figures 18).

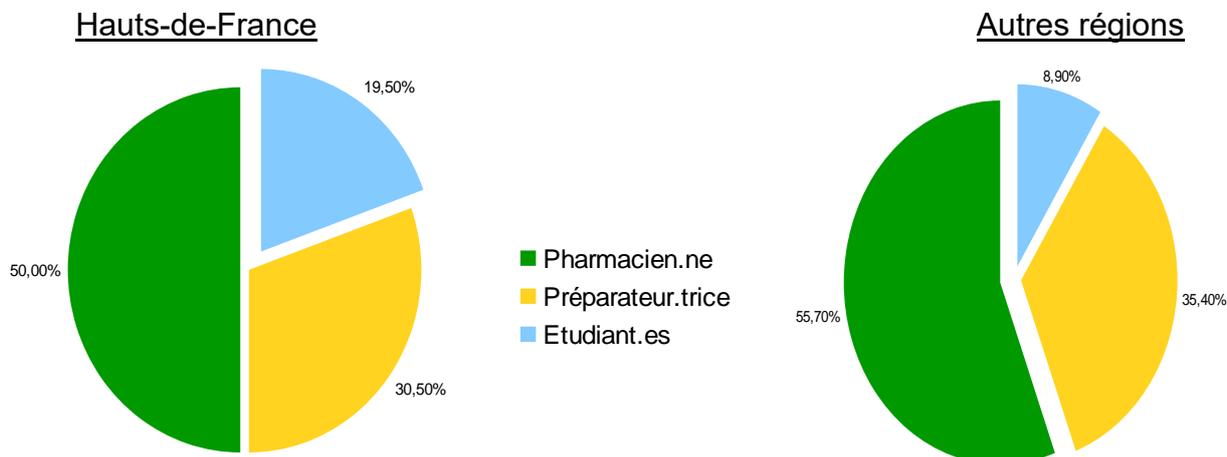


Figure 18 : Effectifs en fonction du poste occupé pour des Hauts-de-France comparé aux autres régions.

On observe que la distribution des postes de pharmaciens et de préparateurs est similaire entre la région Hauts-de-France et les autres régions. Il y a une différence significative (test khi deux $p = 0,01$) concernant les étudiants. Ils sont plus nombreux en proportions dans les Hauts-de-France.

Parmi les 115 personnes ayant répondu, 33 ont répondu « Oui » à la question « Avez-vous bénéficié d'une formation portant sur la mucoviscidose ? (Pendant vos études et/ou après diplôme) » soit 28,7%. Parmi ces 33 personnes, 31 ont entre 20 et 35 ans.

Poste occupé	Effectifs ayant bénéficié d'une formation	Age
Pharmacien.ne	23	21 → entre 20 et 35 ans 2 → entre 35 et 55 ans
Préparateur.trice	4	Entre 20 et 35 ans
Etudiant.es	6	Entre 20 et 35 ans

Tableau 10 : Effectifs ayant bénéficié d'une formation en fonction du poste occupé et leurs âges.

On peut voir que les personnes formées sont essentiellement des pharmaciens entre 20 et 35 ans.

2. Différences entre population « formée » et population « non formée »

Suite à ce questionnaire, il est intéressant d'étudier les réponses données par les personnes « formées » et les personnes « non formées ». Est-ce que les réponses sont les mêmes ? Est-ce que l'on met en évidence une différence de réponses entre les deux populations ?

Réponses	Population « formée » (n=33)	Population « non formée » (n=82)	Total (n=115)
Espérance de vie entre 30 et 50 ans	15 soit 45,4%	26 soit 31,7% $p = 0,954$	41 soit 35,6%
Ne connaissent aucun traitement	12 soit 36,4%	51 soit 62,2% $p = 0,003$	63 soit 54,8%
N'ont jamais donné de conseils	17 soit 51,5%	62 soit 75,6% $p = 0,017$	79 soit 68,7%
Ne se sentent pas du tout à l'aise avec les conseils	21 soit 63,6%	62 soit 75,6% $p = 0,176$	83 soit 72,2%

$p =$ calculé avec un test khi deux entre les pourcentages obtenus pour les réponses de la population « formée » et les pourcentages obtenus pour les réponses de la population « non formée »

Tableau 11 : Réponses aux questions des populations « formées » et « non formées ».

Grâce au tableau 11 on peut dire que, pour ce qui est de l'espérance de vie le fait d'être formé n'influe pas significativement sur la réponse donnée. Moins de 50% des personnes (« formées » et « non formées » confondues) ont donné une réponse correcte à la question « A votre avis, dans quel intervalle se situe l'espérance de vie actuelle des patients atteints de mucoviscidose (sans greffe) ? ». Par contre cela influe de façon significative sur la connaissance des traitements spécifiques et les conseils donnés aux patients. Parmi la population « formée » 36,4% des personnes ont répondu qu'ils ne connaissent aucun traitement spécifique de la mucoviscidose à la question « Parmi ces traitements (liste non exhaustive), cocher ceux que vous

connaissez ? -Orkambi -Symkevi -Kalydeco -Kaftrio -Trikafta -Aucun -Autres » contre 62,2% des personnes « non formées ». En ce qui concerne les conseils au patient, 51,5% des personnes « formée » et 75,6% des personnes « non formées » ont répondu n'avoir jamais donné de conseils à la question « Sur quel thème avez-vous déjà conseillé un patient atteint de mucoviscidose à l'officine ? ». Pour finir, 63,6% des personnes « formées » et 75,6% des personnes « non formées » ont répondu « Pas du tout à l'aise » à la question « Personnellement, vous sentez-vous à l'aise avec les traitements et conseils à apporter au patient ? ».

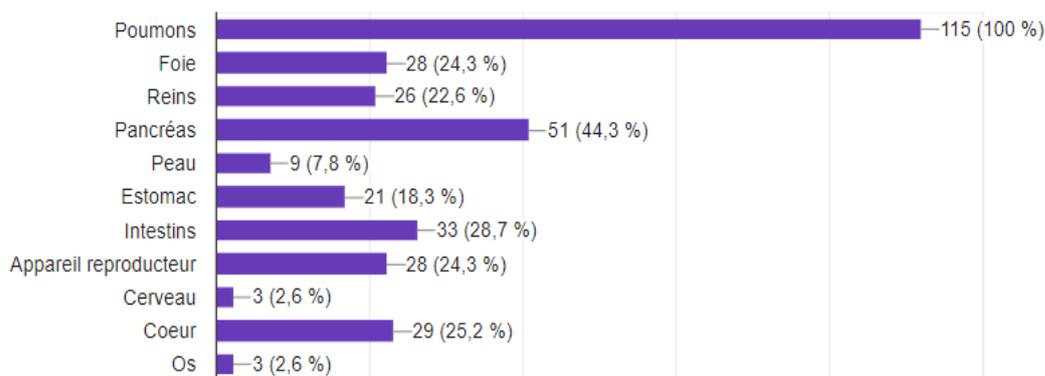


Figure 19 : Réponse à la question « Pour vous, quels organes sont touchés lorsqu'un patient est atteint de mucoviscidose ? ».

On voit bien que toutes les personnes ayant répondu, population « formée » et « non formée » réunis, connaissent l'atteinte pulmonaire (Fig.19) des patients atteints de mucoviscidose. L'atteinte des autres organes est moins bien connue mais on observe quand même que certaines personnes ont conscience de l'atteinte du pancréas, de l'intestin, de l'appareil reproducteur, etc...

A la fin du questionnaire toutes les personnes « formées » ou « non formées » ont répondu « oui » ou « pourquoi pas » à la question « Seriez-vous intéressé par une fiche récapitulative sur les conseils que l'on peut donner au patient ainsi qu'un bref récapitulatif des traitements ? ».

C) Conclusion

Grâce à ce questionnaire il est possible de mettre en évidence plusieurs points. Tout d'abord, les professionnels de santé ont connaissance de la mucoviscidose mais pas des traitements. En effet, dans l'ensemble, les personnes ont une connaissance approximative de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose, seulement 33,9% ont donné le bon intervalle. Plus de la moitié des personnes ont sous-estimé l'intervalle d'espérance de vie actuelle des patients ce qui peut être expliqué par une formation ou des connaissances de la maladie non actualisée.

En lien avec la formation, on peut observer que la formation au sujet de cette maladie est récente car 94% des personnes « formées » ayant répondu au questionnaire ont entre 20 et 35 ans, ce qui peut être expliqué par le fait que les avancées concernant la mucoviscidose ont progressé rapidement et sont récentes. On peut mettre en évidence qu'il y a une différence entre la population de personnes formées et non formées. Le fait d'être formés permet aux professionnels de connaître des traitements et de pouvoir donner des conseils. Mais ces formations ne sont peut-être pas assez détaillées, pas assez complètes ou ne contiennent pas assez de pratique car plus de 60% des personnes « formées » ne se sentent pas à l'aise avec les conseils à donner aux patients. Et plus généralement 72,2% des personnes ayant répondu ne se sentent pas du tout à l'aise avec les conseils concernant la mucoviscidose et les traitements. Ce sentiment peut être expliqué par le manque de pratique des professionnels de santé, car il n'y a pas forcément de patients dans toutes les officines.

Ce questionnaire comporte quelques points faibles, d'abord la diffusion du questionnaire a été faite via un réseau social dans un seul groupe de professionnels et ainsi que par mail à certaines personnes. En diffusant plus largement le questionnaire et en obtenant plus de réponses les résultats auraient été plus représentatif.

Ensuite, la question sur la formation ne différencie pas une personne ayant bénéficié de 10min de formation et une personne qui a bénéficié de plusieurs heures de formation. Il aurait peut-être fallu inclure une précision sur le type de formation et le nombre d'heure dédiée à celle-ci.

En ce qui concerne le nombre de patient atteint de mucoviscidose dans l'officine j'ai mal ciblé car j'aurais dû ajouter une possibilité de réponse « Aucun patient » et faire des intervalles plus petit. Lors de la question sur les conseils 68,7% des personnes ont répondu qu'ils n'avaient jamais donné de conseils mais parmi ces personnes il y a très certainement des personnes qui exercent dans une officine ou il n'y a pas de patient atteint de mucoviscidose.

Enfin on peut dire qu'il y a une réelle demande de la part des professionnels d'avoir un support au sujet de la maladie et les traitements. Ce qui traduit sûrement d'un manque de formations et d'actualisation des connaissances concernant cette maladie. De plus avec l'arrivée des nouveaux médicaments en ville, les équipes officinales vont être d'autant plus sollicitées concernant les traitements spécifiques de la mucoviscidose.

Il serait opportun de proposer une formation éligible au développement professionnel continue (DPC) pour que les pharmaciens ainsi que les préparateurs, s'ils le souhaitent, puissent actualiser leurs connaissances concernant la mucoviscidose. Par exemple sous forme d'e-learning ou d'une journée de formation avec de la théorie et des cas pratiques qui seraient complétés par un support électronique qui pourrait être consulté autant que souhaité par la suite et réactualisé.

Pour préparer les futures générations de pharmaciens et de préparateurs il serait peut-être judicieux d'ajouter des cours au sein de leurs formations respectives. Pour ce qui est des études de Docteur en Pharmacie que j'ai, pour ma part, suivi à l'Université de Lille nous avons bénéficié d'un cours concernant la mucoviscidose. Cependant avec l'arrivée des nouveaux médicaments en officine, je pense qu'il serait bénéfique pour les futures générations d'intensifier la formation peut être grâce à des cas pratique en 6ème année ainsi qu'un e-learning que les jeunes pharmaciens pourraient toujours consulter une fois diplômé.

Conclusion/Discussion

La mucoviscidose est une maladie rare mais qui est encore d'actualité de nos jours. Grâce aux avancées scientifiques concernant notamment le diagnostic, avec le diagnostic néonatal systématique qui permet une prise en charge précoce. Mais aussi les avancées en matière de compréhension des mécanismes physiopathologiques ce qui permet un traitement symptomatique de plus en plus précis.

Cette maladie est de plus en plus traitée en ville, c'est à dire que même si le patient est suivi par son CRCM le relais avec la ville est de plus en plus favorisé. De plus, l'arrivée de nouveaux traitements de thérapie protéique sur le marché officinal permet aux patients un accès facilité à son traitement. Auparavant les patients devaient se rendre en PUI pour leur traitement spécifique puis en pharmacie de ville s'ils avaient d'autres traitements, à aujourd'hui les patients pourront avoir accès à leur traitement dans leur officine habituelle. Le dernier professionnel de santé qui les prendra en charge avant qu'ils ne rentrent chez eux sera le pharmacien. C'est donc là l'importance des conseils et de la transmission du savoir du pharmacien d'officine ainsi que son équipe, tant pour les traitements, que la kinésithérapie et tout le parcours de soins du patient. Le pharmacien occupe une place centrale et permet de faire le lien entre les différents professionnels que le patient rencontre.

Comme je l'ai souligné à plusieurs reprises, le pharmacien occupe une place de coordination dans le parcours de soins du patient, de ce fait il peut apporter ses connaissances ainsi que des conseils fondamentaux aux patients. Tant au sujet de la prise médicamenteuse et la prise en charge des effets indésirables, qu'au sujet des précautions hygiéniques ou encore de la nutrition et l'activité physique.

C'est pour ce rôle d'accompagnement et de conseils que la formation du pharmacien et de l'équipe officinale est très importante et d'autant plus aujourd'hui avec l'arrivée des nouveaux traitements. Avec l'analyse de mon questionnaire j'ai pu mettre en évidence le manque de confiance des équipes officinales face aux conseils et aux différents traitements. Il n'y a donc que l'acquisition de connaissance qui pourra palier à ce manque et améliorer la prise en charge de la dispensation des traitements aux patients atteints de mucoviscidose.

Les recherches au sujet de la mucoviscidose ont très rapidement évolué, pour rappel le gène CFTR a été découvert il y a 32 ans et à l'époque les enfants qui naissaient atteints avaient une espérance de vie d'environ 10 ans seulement. Aujourd'hui, 30 ans plus tard nous sommes capables d'étudier et de décortiquer le gène en détails et des traitements qui pallient au défaut protéique de certaines mutations peuvent apporter un confort de vie important au patient. Cette évolution rapide laisse un espoir aux patients et à leurs familles. On peut espérer que l'évolution de la prise en charge et surtout des traitements contre la mucoviscidose suivent encore cette courbe de progression rapide. Le succès de l'évolution positive est en partie due à l'implication importante des associations pour la recherche tels que « Vaincre la mucoviscidose », l'association « Grégory Lemarchal » en France. A cette allure, pourrions-nous nous attendre à un traitement curatif ?

Les traitements les plus prometteurs, aujourd'hui, sont la thérapie protéique qui pour le moment est applicable chez les patients atteints de certaines mutations mais qui pourra à l'avenir se développer et être appliquée aux autres mutations, mêmes les plus rares.

Le pharmacien aura toujours une place importante aux côtés des patients il fera toujours partie du suivi du patient et l'accompagnera parfois quasiment toute sa vie. De ce fait, pourquoi ne pas donner encore plus de responsabilités aux pharmaciens en lui donnant l'occasion de faire des entretiens et de l'éducation thérapeutique avec les patients et leurs familles. Ou encore faire participer le pharmacien de ville à des réunions de coordination concernant le patient. Ce qui pourrait encore améliorer relais ville-hopital et donc la prise en charge des patients.

Toujours dans ces objectifs d'accompagnement du patient, on comprend encore une fois l'importance de la formation des pharmaciens et de leurs équipes. D'où l'importance mettre en place un accès privilégié à celle-ci.

Annexes

Annexe n°1 : Liste des CRCM français (6).

CRCM Pédiatriques	
Besançon	68
Bordeaux	166
Grenoble	106
Lille	188
Lyon	270
Marseille	145
Nancy	140
Nantes	109
Paris Necker	202
Paris Robert Debré	165
Paris Trousseau	65
Rennes St Brieuc	141
Saint Denis de la Réunion	61
Strasbourg	111
Toulouse	125
Tours	123
Versailles	64
CRCM Adultes	
Besançon	75
Bordeaux	162
Grenoble	91
Lille	242
Lyon	394
Marseille	255
Nancy	95
Nantes	247
Paris Cochin	490
Rennes	119
Strasbourg	161
Suresnes Foch	530
Toulouse	192
Tours	85
CRCM Mixtes	
Amiens	101
Angers-Le Mans	134
Caen	117
Clermont-Ferrand	132
Créteil	122
Dijon	123
Dunkerque	86
Giens	226
Limoges	69
Montpellier	226
Nice	103
Reims	142
Roscoff	166
Rouen	225
Saint Pierre de la Réunion	75
Vannes-Lorient	86

Registre français de la mucoviscidose 2013

Annexe n°2 : Listes des différentes insulines (108).

Tableau des différentes insulines							
Tableau mis à jour le 06/07/2020							
Insulines	Nom commercial Laboratoire	Flacon 100 U/ml	Cartouche 100 U/ml (ou 300 U/ml)	Stylo jetable 5ml	Action des insulines		Spécificités
					Début	Durée	
Analogues d'insuline rapide : action très rapide	Flasp® NOVONORDISK			Flasp FlexTouch 100 U/ml	5 min	3 à 4h	Injection à faire au début du repas compatibles avec les pompes portables
	NovoRapid® NOVONORDISK			NovoRapid FlexPen 100 U/ml			
	Humalog® LILLY			Humalog KwikPen 100 U/ml			
				Humalog KwikPen Junior 100 U/ml Dose de 0 à 30U par sautoir de 0,5U			
				Humalog KwikPen 100 U/ml			
	Apidra® SANOFI AVENTIS			Apidra SoloSTAR 100 U/ml	30 min	3 à 4h	Injection à faire au début du repas Non compatibles avec les pompes portables
Insulines d'action rapide	Umluline® Rapide LILLY				20 à 30 mn	4 à 6h	Injection à faire 20 à 30 mn avant le repas
	Actrapid® NOVONORDISK						
Insulines d'action intermédiaire	Insulatard® NOVONORDISK			Insulatard NPH Innotek 100 U/ml	1 h	10 à 12h	Injection soit au moment du repas soit indépendante des repas Insuline latérale : bien agiter avant injection
				Insulatard FlexPen 100 U/ml			
	Umluline® NPH LILLY			Umluline NPH KwikPen 100 U/ml			
Analogues d'insuline d'action lente	Levemir® NOVONORDISK			Levemir Innotek 100 U/ml	1h30		Action > à 14h et jusqu'à 24h selon dose d'insuline et type de diabète pas mettre en contact avec autres insulines
Analogues d'insuline d'action lente	Lantus® SANOFI AVENTIS			Lantus SoloSTAR 100 U/ml		Jusqu'à 24h	(**) incompatible avec stylo CINSTAR JuniorSTAR Injection indépendante des repas mais à heure régulière (*) compatible avec stylo Humapen Savvio Lantus HD
	Toujeo® SANOFI AVENTIS			Toujeo SoloSTAR 100 U/ml de 1 à 80 U de 1 en 1 U (style L,5ml)	1h30	Jusqu'à 36h	
	Abasaglar® LILLY			Abasaglar KwikPen 100U/ml (Biosimilaire Lantus), doses de 1 à 80 U de 1 en 1 U		Jusqu'à 24h	
	Tresiba® NOVONORDISK			Tresiba FlexTouch 100 U/ml	1h30	42h	
	Kulphony® Analogues GPR + insuline lente en mélange fixe NOVONORDISK Liraglutide + Degludec			Kulphony FlexTouch Liraglutide + Degludec 100 U/ml (Dégludec + 0,033mg de Liraglutide)	1h30	42h	Pulsoir unique

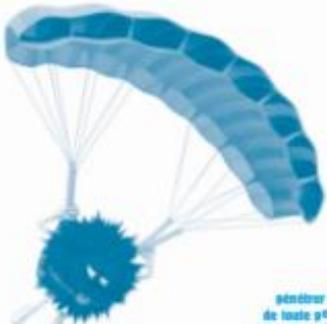
Il existe des mélanges préétablis de certaines des insulines ci-dessus. Le chiffre indiqué représente le pourcentage d'insuline rapide

Analogues d'insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire	Novomix® 30 NOVONORDISK			Novomix 30 FlexPen 100 U/ml	5 min	Jusqu'à 30 à 12h	Injection au moment des repas. Agiter l'insuline avant l'injection
	Novomix® 50 NOVONORDISK			Novomix 50 FlexPen 100 U/ml			
	Novomix® 70 NOVONORDISK			Novomix 70 FlexPen 100 U/ml			
	Humalog® Mix 25 LILLY			Humalog Mix25 KwikPen 100 U/ml			
	Humalog® Mix 50 LILLY			Humalog Mix50 KwikPen 100 U/ml			
Insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire	Mixard® 30 NOVONORDISK				20 min	Jusqu'à 10 à 12h	Injection 20 à 30 mn avant le repas. Agiter l'insuline avant l'injection
	Umluline® Profil 30 LILLY			Umluline Profil 30 KwikPen 100 U/ml			

En savoir plus

Laboratoires	N° Vert 24h/24
SANOFI AVENTIS	0800 39 40 00
LILLY	0800 00 36 36
NOVONORDISK	0800 80 30 70

		<h2 style="margin: 0;">ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception</h2>		VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)
n° 12708*02		articles R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale article L. 212-1 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre		
personne recevant les soins et assurée(s) (voir notice au verso de volet 1)				
(de type "soins et prestations" est obligatoirement remplie par le médecin)				
nom et prénom _____ (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (qualifié) et s'il y a lieu)				
numéro d'inscription _____			(nom et n° de centre de traitement ou de la société particulière (pour les militaires) ou nom et n° de l'organisme contractant (pour les non militaires))	
date de naissance _____				
assuré(e) (à compléter si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))				
nom et prénom _____ (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (qualifié) et s'il y a lieu)				
numéro d'inscription _____				
adresse de l'assuré(e) _____				
identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce				
nom et prénom _____		raison sociale _____		
		adresse _____		
identifiant _____		n° structure _____ (sur feuille annexe)		
à compléter par le prescripteur				
<input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique)				
<input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise				
s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration				
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits délivrés ou la posologie				
durée du traitement, le cas échéant _____				
conditions de prise en charge				
maladie <input type="checkbox"/> soins en rapport avec une ALD - oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> soins dispensés au titre de l'art. L. 212-1 <input type="checkbox"/>				
accident du travail ou maladie professionnelle <input type="checkbox"/> date _____				
Je soussigné(s), Docteur _____ atteste que la prescription concernait le patient susvisé en conformité avec les indications et aux conditions des prescriptions et d'habilitation prévues par le décret d'application réglementaire établi par le Haute-Autorité de Santé. N°1 existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.				
si prescription réalisée par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement _____				
date _____		signature du prescripteur _____		
identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce				
nom et prénom _____		raison sociale _____		
		adresse _____		
identifiant _____		n° structure _____ (sur feuille annexe)		
à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation				
mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance:				
date de délivrance _____				
Ce document est strictement réservé à l'usage de la pharmacie d'exception et ne peut être communiqué à quiconque, y compris les membres de la famille, les proches ou les personnes chargées de l'administration de l'ordonnance. La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux systèmes d'information de l'assuré(e). Elle garantit son droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.				
				S 3326b

LES QUESTIONS MÉDICALES	
<h2>Recommandations pour la prévention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la Mucoviscidose</h2>  <p>Votre mission : pénétrer dans les bronches de toute personne dépourvue de protection respiratoire</p> <p>Livret destiné aux parents, aux patients et aux familles</p> 	
<h3>Sommaire</h3> <p>Introduction 4</p> <p>Objectifs du document 4</p> <p>Quelques précautions générales 5</p> <p>À la maison 7</p> <p>Latin, école, travail 8</p> <p>Précautions d'hygiène lors des soins à l'hôpital 11</p> <p>À l'hôpital 13</p> <p>Conclusion 14</p>	
<h3>Statut bactériologique</h3> <ul style="list-style-type: none"> • Classe 1 : Bactéries saprophytes et sensibles à la plupart des antibiotiques telles que <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> sensible, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, • Classe 2 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible à la plupart des antibiotiques, • Classe 3 : Bactéries multi-résistantes telles que <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline, <i>P. aeruginosa</i> résistant aux céphalosporines de 3^e génération ou à l'imipénème, <i>Streptococcus pneumoniae</i> multi-résistant et <i>Acinetobacter (Abaquigena) baumannii</i>, • Classe 4 : <i>Mycobacterium avium</i> naturellement multi-résistant et très pathogène dans la mucoviscidose. 	
<p>2 MICROBIOLOGIE POUR LA PRÉVENTION DE L'ACQUISITION ET DE LA TRANSMISSION DES GERMES RESPIRATOIRES DANS LA MUCOVISCIDOSE</p>	

<h3>Édito</h3> <p>Hygiène signifie santé. C'est bien de savoir qu'il s'agit dans cet ouvrage, de la préserver par des actes simples et des précautions élémentaires. À petits gestes, grands effets et dans le cas de la mucoviscidose, gros risques ou grand bénéfices.</p> <p>Entre compulsions et négligences, l'équilibre est à trouver dans l'acquisition de réflexes conditionnés et de précautions salutaires qui au fil du temps deviennent une affaire d'habitude.</p> <p>Merci à celles et à ceux qui ont participé à la réalisation de cet ouvrage de référence. Ne vous contentez pas de le lire, suivez ses conseils.</p> <p>Jean LAFOND Président de "Vaincre la Mucoviscidose"</p> <h3>Ont contribué à l'élaboration de ce document :</h3> <p>Groupe de travail : Coordonné par Bernard Branger et Sophie Ravilly</p> <p>Christine Beauard (membre du Conseil des Patients adultes, Vaincre la Mucoviscidose, Orléans), Dr Bernard Branger (C. G.R.-Ouest, FNRS, Rennes), Dr Sophie Huzard (Vaincre la Mucoviscidose, Paris), Alain Marocco (membre du Conseil d'Administration, Vaincre la Mucoviscidose, Toulouse), Dr Sophie Ravilly (Directrice Médicale, Vaincre la Mucoviscidose, Paris).</p> <p>Comité de lecture : Valérie Agard, Gaille Anvenet, Denis Beauard, Sandrine et Alain Bichat, Anne Bras, Marline Castella, Corine Filippi, Audrey Guéti, Bernard Laurent, Sarah Miras, Claire Moret, Pierre Mouson, Bruno Perrot, Nathalie et Christophe Proust, Elisabeth Rausot, Didier Rivat, Johane Salmon, Nathalie Vanessa.</p> <p>Suivi de fabrication : Audrey Guéti</p>	<h3>Introduction</h3> <h4>I. Mécanismes de la colonisation et de l'infection</h4> <p>La plupart des tableaux cliniques de la mucoviscidose sont caractérisés par une dégradation progressive de la fonction pulmonaire. Le rôle des infections pulmonaires bactériennes (et sans doute aussi virales) dans cette dégradation a été bien démontré. L'origine précise de la colonisation est souvent incertaine. Les réservoirs des germes respiratoires sont divers et le rôle de chacun est difficile à établir.</p> <p>On distingue les micro-organismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ de l'environnement du patient au domicile ou dans des collectivités (transports, écoles...), ■ de la flore bactérienne habituelle hébergée par les patients, ■ des milieux de soins à partir de l'environnement, des matériels ou des autres patients atteints de mucoviscidose. <p>Les infections aéroportées (à l'hôpital) sont dites "nosocomiales", c'est-à-dire qu'elles ont été acquises en milieu hospitalier. Cependant, tous les soins peuvent être à l'origine d'infections, y compris les soins ambulatoires où le mot "nosocomial" n'est pas employé. On parle alors de manière générale d'"infection liée aux soins".</p> <p>D'autres facteurs peuvent aggraver l'atteinte pulmonaire comme le tabac par exemple.</p> <h4>II. Variabilité des pratiques</h4> <p>Les pratiques en hygiène, tant en milieu hospitalier qu'en soins ambulatoires sont étonnamment variables en raison du développement récent de l'hygiène des soins et en l'absence de preuves publiées de l'efficacité de certaines mesures.</p> <h3>Objectifs du document</h3> <h4>I. Destination</h4> <p>Ce présent document est destiné aux parents, aux patients atteints de mucoviscidose et aux familles. Il a pour objectif de fournir des recommandations pour la prévention des colonisations et des infections pulmonaires.</p> <h4>II. Précautions</h4> <p>Les recommandations présentées ici ne doivent pas précéder les patients et les familles dans "l'hygiène" qui consiste à éviter empêcher celle qui crée une contamination, entraînant un mode de vie strict et basé sur la crainte des microbes, coupant le patient et la famille de toute relation sociale. Il faut faire le part des choses en relevant des recommandations réalistes destinées à limiter les risques de transmission à partir de l'environnement ou des soins et en gardant au patient et sa famille leur liberté de choix et de vie avec leur entourage. Par ailleurs, deux termes dits "long" et "court" pour les professionnels sont publiés et permettent d'harmoniser les pratiques. Tous ces documents ne sont pas approuvés directement auprès des intervenants et seul le dialogue en confiance entre soignants, d'une part, et, autre</p>
--	--

patients et soignants, d'autre part, peut aider les uns et les autres à travailler ensemble pour progresser dans le domaine de la prévention, des soins et de la qualité de vie.

III. Présentations

Dans la mesure du possible, les recommandations présentées sont basées sur des preuves ou des arguments scientifiques. Toutefois, il n'y

a pas de preuve évidente, et les recommandations sont le fait d'un groupe d'experts qui a jugé que, en 2004, il y avait lieu de prendre des précautions d'hygiène pour une tâche donnée. Par ailleurs, le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) établissent dans chaque hôpital des protocoles de soins et des procédures d'hygiène.

comme porteurs de germes transmissibles dans les sécrétions broncho-pulmonaires. Il convient de s'en expliquer avec le patient afin qu'il ne considère pas cette attitude comme discriminatoire vis-à-vis de lui, mais qu'elle ait de nature à limiter la transmission de microbes d'un patient à l'autre.

des réunions peuvent être organisées pour espérer ces précautions.

Lorsque se posent des problèmes liés à l'hygiène, les patients, les parents et les familles doivent en parler avec les soignants et les responsables des soins.

La classe de risque bactériologique des patients peut être communiquée aux intervenants extérieurs (des soignants). Les précautions à prendre en hygiène doivent être connues des patients, de la famille et des personnes en contact avec le patient. Des documents peuvent être remis,

Les questions relatives à l'hygiène doivent être épuisées par les associations de patients, des supports écrits ou toute forme de documents destinés à la formation et à l'éducation pour la santé doivent être encouragés.

Quelques précautions générales

De manière générale, tous les intervenants doivent faire attention aux conséquences psychologiques et psycho-sociales des recommandations. Il faut tenir compte de contextes dans lequel ces recommandations sont émises : histoire des parents et de la famille, stade de la maladie, contexte psychique et social...

Le patient doit avoir un niveau d'hygiène satisfaisant au niveau de son corps (douche ou bain journalier), de sa tenue vestimentaire, à son domicile et dans ses déplacements. La désinfection des mains doit être effectuée dans les circonstances suivantes : avant de se mettre à table, après être allé aux toilettes, après s'être mouché, après avoir manipulé des objets souillés, ou avant et après avoir fait son aérosool...

Deux méthodes sont proposées pour assurer la désinfection des mains :

- Le lavage avec l'eau du réseau et du savon liquide en flacon avec distributeur, suivi d'un séchage si possible avec des serviettes en papier,
- La désinfection des mains par friction avec une solution hydro-alcoolique pour le domicile ou pour l'hôpital. Voir schéma p. 6.

Les micro-organismes qui colonisent l'appareil respiratoire sont de deux ordres : les germes de l'environnement et les germes portés par le patient lui-même ou par d'autres personnes. Dans l'environnement, ce sont surtout les dérivés "humides" du domicile qui favorisent la croissance des germes comme le pyocyanique par exemple. Pour les personnes, ce sont surtout les staphylocoques, mais aussi le pyocyanique.

Les parents et les patients doivent connaître les germes présents dans leurs sécrétions. Ces germes sont répertoriés selon 4 classes (voir page 2).

L'histoire "traditionnelle" de la maladie esthivale, dans le plupart des cas, le passage de la classe 1 à la classe 3. Le passage à la classe 4 (il y a eu un cas) est rare. Il n'y a pas lieu de chercher une cause précise au passage d'un stade à l'autre dans la mesure où ce sont le plus souvent les propres germes du patient qui sont responsables de l'infection des bronches et des poumons.

En attendant les résultats des examens de prélèvements sur un nouveau patient, et en appliquant du principe de précaution, les professionnels doivent considérer tous les patients

Méthode de désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique par friction



A la maison

Généralités

Si plusieurs enfants de la même famille sont atteints de rhinorrhée à domicile, il faut s'assurer qu'ils n'échangent pas les affaires susceptibles d'être en contact avec les mains ou l'air (tapis, jouets, vêtements, etc.).

Les déchets de soins et mouchoirs à usage unique sont à déposer dans des sacs ou poubelles spécifiques à part des autres poubelles des déchets ménagers.

La maison au jour le jour

Éviter les épingles qui sont des réservoirs de germes. Préférer les lessives et les draps après usage pour qu'ils soient séchés bien. Nettoyer quotidiennement l'entrée à l'extérieur et désinfecter une fois par semaine avec de l'eau de Javel (voir schéma p. 14) à 0,13 % ou l'eau chlorée active (santoline, rénovateur, baume, gomme de douche). Les aérateurs sont des réservoirs de pyocyanique.

Il convient donc de les désinfecter une fois par semaine avec l'eau de Javel à 2,6 % ca. La présence d'une fosse septique n'empêche pas l'utilisation de tels produits 1 à 2 fois par semaine.

Les vitres dans les appartements doivent être nettoyées.

Utiliser du savon liquide avec distributeur plutôt que des savonnets. Ne pas verser le savon, mais changer l'ensemble savon-pompe.

Laisser couler l'eau du robinet et de la douche quelques instants avant utilisation.

Changer quotidiennement les serviettes-mains, les serviettes et gants de toilette en papier, les torchons qui, humides, sont des réservoirs de germes.

Privilégier le linge que l'on peut laver à des températures supérieures à 60°C. Le nettoyage avec une action antimicrobienne par la chaleur dégage. Éviter le fer à vapeur de son use après chaque usage.

L'eau adoucie par diverses méthodes, comme les résines échangeuses d'ions, se concentre sur le calcium d'eau de en carrouche dans les joints à eau, est fortement désodorisée. Le groupe de travail n'a pas d'argument pour conseiller l'eau entraitée plutôt que l'eau du réseau pour la toilette. Si l'eau en bouteille est utilisée, il est nécessaire de la changer au minimum toutes les 24 h.

La brosse à dents représente probablement un réservoir de micro-organismes, il n'y a pas de consensus sur les modalités d'utilisation, de désinfection ou de changement. Le groupe de travail peut simplement recommander de la changer tous les mois, et au moment d'une cure d'antibiotiques.

Préférer les jouets qui peuvent être lavés et désinfectés et éviter ceux qui retiennent l'humidité (tapis - jouets moussés...).

Éviter de transformer la maison en jardin, les plantes et les fleurs représentant des réservoirs de germes.

Nettoyage ménager

Contaminations croisées



Nettoyer et désinfecter soigneusement les fruits et les légumes consommés crus à l'eau du réseau.

Désinfecter les surfaces propres avec un désinfectant ménager.

Il n'y a pas de recommandation particulière pour le matériel de lit sauf en cas d'allergie aux acariens.

Les humidificateurs d'air sont à éviter.

Il est conseillé d'éviter les lieux de construction et de rénovation afin de diminuer les expositions prolongées à de fortes concentrations d'Aérogels app. Attention aux peintures murales et autres petits travaux réalisables au même dans la maison. Ils représentent d'importants réservoirs de germes.

L'aérosiothérapie au domicile

L'utilisation d'un matériel entièrement à usage unique est conseillée. Cependant pour des raisons économiques et des arguments d'efficacité des matériels, le matériel dit "à patient unique" est le plus prescrit. Le groupe de travail propose que le nettoyage soit effectué après chaque utilisation et que la désinfection soit réalisée une fois par jour après le dernier nettoyage-rinçage du matériel et de la cuvette.

Les étapes après chaque utilisation sont les suivantes :

- Le nettoyage se fait avec un détergent (par exemple, un produit au vinaigre) après chaque utilisation. Le matériel à utiliser est totalement démonté puis est nettoyé et l'intérieur des gros tubes lavés à l'eau d'un geyser.
- Un rinçage soigneux à l'eau du réseau est effectué.
- Dans tous les cas, le séchage s'effectue avec du papier absorbant propre jetable ou avec un linge propre non pelucheux pour l'intérieur et l'extérieur du matériel.
- Le matériel est protégé dans un linge propre autre que celui utilisé pour le séchage et rangé dans un endroit propre et sec.

Les étapes à effectuer chaque jour sont les suivantes :

- Après nettoyage, rinçage et séchage, une désinfection avec de l'eau de Javel à 0,08 % ou un équivalent (800 mg/l de sodium...) pendant 15 à 30 minutes est renouvelée tous les jours. Cette désinfection peut être remplacée par une immersion dans l'eau bouillante pendant 5 minutes, un cycle de lavage-sterilisation à 70°, ou un cycle de désinfectant thermique.
- Le rinçage final, en cas d'immersion dans un produit chimique, est réalisé à l'eau bouillante pendant 5 minutes, en diluant l'eau en bouteille. L'eau distillée et l'eau du robinet.
- Le séchage, après l'immersion ou le rinçage, s'effectue avec du papier absorbant jetable, ou avec un linge propre non pelucheux pour l'intérieur et l'extérieur du matériel. En cas d'utilisation d'un désinfectant thermique, le matériel peut être lavé à sécher dans l'appareil.

Le lieu de stockage des médicaments dans le réfrigérateur doit être évité des empilements évités à la nuit venue.

La kinésithérapie

Les patients porteurs de germes de classe 3 et 4 doivent de préférence être soignés en fin de journée, ou à des jours spécifiques. Si plusieurs enfants dans la famille sont atteints de mucoviscidose, il ne faut pas faire la kinésithérapie pour les deux patients en même temps et le patient colonisé par la classe la plus faible doit, si possible, être pris en charge en premier.

La kinésithérapie doit passer sous mesures d'hygiène générale de la tenue et du comportement. Il ne doit pas serrer la main des malades, ne doit pas "les embrasser" s'ils sont porteurs de germes de classe 3 et 4 et lorsqu'il est lui-même enrhumé ou grippé.

Avant tout contact avec le patient, le kinésithérapeute doit réaliser une désinfection des mains par friction ou par lavage. La désinfection des mains du malade est aussi nécessaire selon les mêmes modalités que le soignant.

La tenue du kinésithérapeute requiert une surveillance qui relève du domicile. La port de masque de protection par le kinésithérapeute est recommandé pour protéger le soignant ou, s'il est malade, pour protéger le patient dans les conditions suivantes :

- chaque fois qu'il existe un risque de projection faciale de sécrétions (trachéite),
- pour approcher les patients colonisés par des germes de classe 3 et 4,
- lorsque le soignant est porteur d'une infection rhino-pharyngée ou broncho-pulmonaire.

Le port d'un masque par le malade ou domicile n'est pas nécessaire. En cas de visite d'un autre patient atteint de mucoviscidose, le port d'un masque peut être indiqué si les patients sont colonisés par des germes de classe bactériologique différents.

Le port de gants par le kinésithérapeute est nécessaire en cas de risque de contact avec les crachats. Le port de gants ne dispense pas de la désinfection des mains avant et après les soins.

Les animaux de compagnie

La présence d'animaux au domicile n'est pas contre-indiquée, sauf en cas d'allergie aux protéines d'animaux chez le patient. En ce qui concerne les animaux en aparcour, il n'est pas de preuve scientifique, mais il est préférable de les éviter.

Loisirs, école, travail

A la piscine, à la mer

Les piscines publiques subissent des contrôles bactériologiques réguliers et fréquents, et il revient aux parents, en lien avec leur médecin traitant de décider si leur enfant doit fréquenter ou non ces lieux. Il est conseillé aux patients de passer rapidement dans le pélicule et de prendre une douche brève (atmosphère humide).

Les piscines sont généralement aérées et la chloration est maintenue au niveau recom-

mandé. La concentration de chlore doit être comprise entre 0,4 et 1,4 mg/l de chlore libre et le pH entre 6,9 et 7,5 avec un contrôle quotidien. Les stations thermales et autres formes de "bains publics" comme les hammams et "Centers Paris" doivent être évités car l'atmosphère humide et chaude favorise la prolifération des germes.

Les piscines privées présentent un risque quand elles ne subissent pas de contrôles bacté-

riologiques. La rigueur dans l'entretien des baignoires intérieures et le contrôle bactériologique diminue généralement ce risque. Les jacuzzis, spas, saunas et tous les bains à remous sont à éviter.

En ce qui concerne la mer, il n'y a pas de contre-indication particulière. Bien que *P. aeruginosa* (pyocyanique) se développe facilement dans un environnement humide, il n'est pas considéré comme un organisme marin parce que la faible concentration en sel inhibe sa croissance.

Il n'existe pas de recommandations concernant la conduite à tenir vis-à-vis des étiologies d'eau douce ou des toilettes publiques.

Avec les autres

Les patients atteints de mucoviscidose doivent apprendre à limiter les contacts avec les visiteurs bronchiques des autres personnes malades ou non et à observer une désinfection fréquente des mains pendant le déroulement des rencontres entre patients atteints de mucoviscidose. Les patients mucoviscidiques qui ne sont pas infectés par *B. cepacia* peuvent participer aux réunions d'information et aux Vidéos. Il est indispensable d'être rigoureux sur la désinfection des mains et le lavage des sécrétions bronchiques pour les patients atteints de mucoviscidose pendant de tels événements.

En vacances

Les camps de vacances spécifiques pour les patients atteints de mucoviscidose ne devraient plus exister et il faut encourager les patients à participer à des camps et des activités sportives avec des personnes non atteintes de mucoviscidose.

Pour faciliter le déroulement des vacances, il faut proposer aux enfants qui font des séjours de mettre à leur disposition un aérosol avec réflecteur jetable pendant cette période.

Déplacements

Il n'y a pas de contre-indications pour les déplacements dans les transports en commun (bus, métro, train, avion...).

En ce qui concerne les ambulances et véhicules de transport (VSL), la présence d'un seul patient par véhicule doit être respectée pour éviter la proximité avec d'autres patients atteints de la maladie. Il est primordial de ne pas mettre d'air conditionné dans la voiture, mais le groupe de basculant comme qu'un système réchauffeur (eau) et bien entretenue peut être utilisé.

A l'école

Le diagnostic de mucoviscidose et les résultats des cultures bactériologiques sont des informations médicales confidentielles sauf si la famille choisit de le faire savoir à l'école.

Les écoles collectives sont découragées en raison de la possibilité de transmission de germes respiratoires bactériens (*Pneumophiles* sp. et *Staphylococcus* sp.) ou viraux (VRS)...

Les vaccinations doivent être à jour selon le calendrier vaccinal. De plus, la vaccination antigrippale est vivement recommandée chaque année à l'automne et la vaccination anti-mucoviscidique dès l'âge de 3 mois.

Bien qu'il n'y ait pas d'évidence que les infections à *P. aeruginosa* puissent être transmises entre enfants dans l'environnement scolaire, il est préférable que les enfants mucoviscidiques fréquentent la même école vivant dans des classes différentes. S'ils sont dans la même classe ou dans un même lieu dans l'école, il faut faire en sorte qu'au moins un ou deux autres élèves les séparent. Il faut aménager les emplois du temps des patients afin de minimiser les contacts ou rencontres entre eux lors d'une même activité programmée dans la même année scolaire grâce

à des emplois du temps différents (ex. : repas, sport).

À l'école, les enfants atteints de mucoviscidose peuvent déjeuner à la cantine.

Pour toutes les recommandations sanitaires, aucun examen scientifique n'a été réalisé, mais il est préférable de les respecter afin de prévenir l'acquisition de micro-organismes :

- Il est préférable d'éviter les jeux extérieurs avec de la terre et du sable (ex. : vallets).
- Il faut éviter les poissons et les bords d'eau dans la classe d'un enfant mucoviscidique.
- Les plantes vertes sont découragées ou à mettre hors de portée des enfants.
- Il faut privilégier l'accès à des toilettes propres et individuelles.
- L'enfant doit apprendre à laisser le robinet couler pour éliminer l'eau stagnante dans les tuyaux. Le groupe de travail n'a pas d'éléments pour favoriser l'eau en bouteille plutôt que l'eau du robinet pour la boisson à l'école. Si l'on utilise de l'eau personnelle, il faut la changer au minimum toutes les 24 heures.

Études secondaires et supérieures

Les étudiants doivent connaître leur statut microbien pour le choix des études et l'orientation professionnelle et peuvent souhaiter en discuter avec leur médecin traitant ou avec le service de protection de la santé des élèves ou des étudiants qui a alors une responsabilité légale.

La désinfection des mains par friction peut être proposée au patient pour les gestes de la vie quotidienne à l'intérieur du domicile. Le recueil des crachats doit être possible sur le lieu d'enseignement.

Au travail

Les patients atteints de mucoviscidose doivent connaître leur statut microbien et peuvent souhaiter en discuter avec le médecin du travail qui peut alors faire une action pour minimiser les risques d'infection.

Un poste adapté aux conditions physiques du patient mais également au statut bactériologique est conseillé afin d'éviter des transmissions croisées. La brochure de l'Agence la Mucoviscidose consacrée à ce thème peut aider au choix de certains métiers.

Précautions d'hygiène lors des soins à l'hôpital

Généralités

Les soignants doivent adapter des précautions dites "précautions standard" afin d'éviter la transmission croisée entre les patients. Il s'agit essentiellement de la tenue soigneusement propre et non souillée, du port de masque en cas de projections, et du port de gants en cas de contact avec du sang ou des liquides biologiques.

Lorsque le patient est porteur de microbes résistants aux antibiotiques (classe 3 et 4), les professionnels appliquent des "précautions particulières". Il s'agit essentiellement du port d'une blouse, d'un masque et de gants pour tous les soins.

Les contacts avec d'autres patients atteints de mucoviscidose doivent être limités dans le but d'éviter la transmission de microbes résistants

aux antibiotiques. Les patients porteurs de germes de classe 3 et 4 doivent porter un masque dès l'entrée à l'hôpital, ne pas embrasser, ne serrer les mains des professionnels et des autres patients. Ces patients pratiquent une désinfection des mains à l'entrée et à la sortie de l'hôpital.

La désinfection des mains

Les professionnels doivent pratiquer une désinfection des mains avant tous les soins auprès des patients atteints de mucoviscidose, y compris avant un examen clinique. Des marches courtes, ainsi que l'absence de mains et de liquide garantissent de bonnes conditions de la préparation des mains.

Cette désinfection des mains se fait de deux manières :

- soit le lavage des mains avec de l'eau et du savon liquide, et un séchage avec des essuie-mains en papier,
- soit une désinfection par friction avec une solution hydro-alcoolique (SHA).

Les professionnels doivent utiliser préférentiellement une SHA avec friction des mains lorsque les mains sont propres. Lorsque les mains sont visiblement souillées, c'est le lavage des mains qui est nécessaire.

Une désinfection des mains est nécessaire même en cas de port de gants. La désinfection des mains s'applique aussi aux



Des précautions... particulièrement utiles à vis, mais toujours nécessaires!



À chaque contact, soignez personnellement votre visage, touchez les mains!

parents et leur famille dans les circonstances suivantes : avant les soins, et en sortant de la chambre... Ils peuvent utiliser soit l'eau et le savon, soit les SHA.

Barrière de protection

Les professionnels doivent réaliser une protection multibarrière (blouse et masque ou à usage unique (blouse ou habit) dans deux circonstances :

- en cas de contact prévisible avec du sang ou des liquides biologiques, en cas d'examen médical et en cas de traitement de kinésithérapie,
- systématiquement, chez les patients colonisés par des germes de classe 3 et 4, en cas de soins auprès du malade, en cas d'examen médical et en cas de traitement de kinésithérapie.

Les professionnels doivent porter une paire de gants en cas de contact avec du sang et des liquides biologiques et en cas de précautions particulières lorsque le patient est colonisé par un germe de classe 3 et 4. Une paire doit être portée pour un seul malade et pour un soin, et doit être jetée à la fin du soin.

Les professionnels doivent porter un masque dans les deux circonstances mentionnées ci-dessus. Le masque doit être de type chirurgical et est constitué de plusieurs couches de papier. Son pouvoir de filtration est conforme aux normes.

A l'hôpital

Chambres d'hospitalisation de jour ou traditionnelle

L'hospitalisation doit être effectuée dans une chambre individuelle (sans autre personne dans la chambre). En cas d'impossibilité, l'autre personne qui partage la chambre ne doit pas être atteinte de mucoviscidose ni être porteur d'infection respiratoire.

Les matériels de soins, les objets de bureau et de loisirs doivent rester dans la chambre et ne pas être prêtés aux autres patients hospitalisés. Le patient atteint de mucoviscidose ne doit pas accepter de matériels venant d'autres patients.

Les sorties de la chambre pour des examens (radio, EFR) sont entourées de précautions, telles que la désinfection des mains en sortant et en revenant dans la chambre. Tous les instruments doivent connaître le statut du patient vis-à-vis des microbes des aérobie. Le patient ne doit pas considérer que cette attitude est discriminatoire vis-à-vis de lui, mais qu'elle permet de limiter la transmission de microbes d'un patient à l'autre.

La salle de jeu et la salle de classe sont interdites aux patients porteurs de germes de classe 3 et 4. Pour les patients porteurs de germes de classe 1 et 2, il n'y a pas de consensus : le groupe de travail maintient cette interdiction sauf cas particulier ou en présence d'autres patients non atteints de mucoviscidose dans les salles.

Les visiteurs (famille, amis) doivent effectuer une désinfection des mains en sortie de chambre.

Les sorties de chambre pour des raisons de confort (caféteria, piscine à l'extérieur) doivent être limitées. Le patient doit porter un masque lorsqu'il est porteur de germes de classe 2 et 3. Lorsque le patient est porteur de B. copaci



Je suis résiste à cet environnement de transport facile pour atteindre l'hôpital au sein de l'hôpital

classe 4), les sorties de chambre pour des raisons de confort sont interdites.

Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les professionnels doivent connaître le statut du patient vis-à-vis des microbes dans les aérobie. Une désinfection des mains doit être effectuée avant et après l'examen.

Un orotracheal buccal à usage unique doit être mis à disposition. Un filtre antibactérien doit être utilisé entre la bouche du patient et les matériels destinés à mesurer la fonction pulmonaire.

Consultations

Le patient et sa famille doivent comprendre que le jour et l'heure du rendez-vous peuvent changer à la suite de la classe du patient vis-à-vis des microbes des aérobie.

Le temps d'attente doit être le plus court possible.

La salle d'attente peut être utilisée pour les patients porteurs de germes de classe 1 et 2. Elle doit être évitée pour les patients porteurs de germes de classe 3 et 4. Les noues et les mag

azines sont des vecteurs de transmission bactérienne redoutables et ne doivent pas être consultés par les patients.

Il est déconseillé d'embrasser ou de serrer la main des professionnels ou des autres patients. Le patient doit porter un masque dès l'entrée

dans les locaux de consultation s'il est porteur de germes de classe 3 et 4.

Les matériels respiratoires en hospitalisation

À l'hôpital, les signifiants sont respiratoires de l'hygiène des matériels respiratoires (aérosols, ventilation non-invasive...).

Conclusion

Les recommandations émises sont un guide que les patients et les familles sont en mesure de mettre en œuvre. Il faut rappeler que l'hygiène ne doit pas devenir une activité obsessionnelle et il existe toujours un compromis entre les précautions prises en œuvre et la qualité de vie souhaitée.

Il existe une marge de manœuvre sans doute limitée à définir dans le temps au fur et à mesure des progrès et de la connaissance de la transmission des micro-organismes. L'hygiène engage la responsabilité de tous. Au final, les patients et leurs familles sont les premiers engagés pour la qualité de leur hygiène comme un auto-traitement est responsable de sa conduite vis-à-vis de lui et des autres.

Dilutions de l'eau de Javel selon l'objectif

Concentrations actuelles	Dilutions proposées*	Usage**
0,05% de chloro actif d'équivalent dans un bétaillet de 250 ml. Préparation : 5 ml après la date de fabrication inscrite sur le bétaillet.	-	-
2,0% de chloro actif dans un litre d'eau de Javel commercial à partir d'un bétaillet. Préparation : 1 l après la reconstitution.	Activer directement la bouteille d'un litre, ou diluer le bétaillet avec l'eau froide du robinet pour ramener à un litre**	WC, cuisine, sanitaires.
10,0% en cas de dilution au 1/10*	Diluer un litre à 2,0% pour ramener à 10 litres d'eau.	Seaux, bacs, cuvettes.
11,1% en cas de dilution au 1/10*	Diluer un demi-litre à 2,0% pour ramener à 10 litres d'eau.	Lavabo, baignoire, bacs.
10,0% en cas de dilution au 1/10*	Diluer 200 ml de la solution à 2,0% pour ramener à 10 litres d'eau.	Instrument, matériel médical.

*Préparation par l'Association Française de l'Hygiène de l'Air.

**Mélanger avec de l'eau froide. Mélanger à l'eau de dilution et le verser dans le bétaillet.

Recommandation pour la prévention de l'acquisition et de la transmission des agents infectieux dans la mucoviscidose 13

14



Durée totale du lavage simple des mains : 30 secondes avec un savon liquide ordinaire.
Durée totale du lavage désinfectant ou hygiénique des mains : 1 minute avec un savon antiseptique.

© Argenta CHU Nantes. Schéma adapté par le service d'Hygiène de Morlaix et de Roscoff.

Vaincre la Mucoviscidose

Créée en 1965, **Vaincre la Mucoviscidose** (Association Française de lutte contre la Mucoviscidose) est reconnue d'utilité publique depuis 1978 et membre du Comité de la Charte de reconnaissance des organisations sociales et humanitaires. Elle regroupe des patients, des parents, des médecins, des chercheurs, des sympathisants et est animée par des bénévoles et des permanents au Siège à Paris. Elle dispose également de délégations régionales et départementales. Comme son nom l'indique, elle a un objectif unique : **Vaincre la Mucoviscidose**.

L'association a fixé quatre priorités :

Guinir la mucoviscidose en soutenant et en finançant la recherche
Thérapie génique, infectieuse et inflammatoire, molécules pharmacologiques, recherche clinique.

Soigner la mucoviscidose en améliorant la qualité des soins
Soutien aux centres de soins et aux réseaux ville-hôpital, suivi de la mise en place des Centres de Ressources et de Compétences et du dépistage néonatal, observations épidémiologiques, formation des signifiants.

Vivre mieux avec la mucoviscidose en améliorant la qualité de vie des patients
Soutien direct et individuel aux patients et aux familles (aide financière, matériel et morale personnalisée), prise en charge collective de la maladie (pression auprès des Pouvoirs publics).

Sensibiliser le grand public à la mucoviscidose et informer parents et patients
Manifestations et collecte de fonds, Presseurs publics et professionnels, communication interne et externe (bulletin trimestriel, brochures éducatives, site internet...).



(Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose)
Reconnue d'utilité publique - Membre du Comité de la Charte
180, rue de Tolouse - 75013 Paris - Tél. : 01 40 78 91 91 - Fax : 01 40 80 86 44
info@vaincremucoviscidose.org - www.vaincremucoviscidose.org

Annexe n°5 : Questionnaire à l'intention des équipes officinales.

Questionnaire thèse d'exercice

Bonjour à tous, dans le cadre de ma thèse d'exercice intitulée "La physiopathologie de la mucoviscidose et conseils à l'officine" pour le diplôme de docteur en Pharmacie, je souhaiterais faire un point sur les connaissances des équipes officinales à propos de cette maladie. Je vous remercie d'avance pour les quelques minutes que vous prendrez pour répondre à ce questionnaire.

Cordialement. WINKLER Juline

A propos de vous :

Quel poste occupez-vous dans l'officine ?

- Pharmarien.ne
- Préparateur.trice
- Etudiant.e (pharmacie ou préparateur)

Quel âge avez-vous ?

- Moins de 20 ans
- Entre 20 et 35 ans
- Entre 35 et 55 ans
- Plus de 55 ans

Avez-vous bénéficié d'une formation portant sur la mucoviscidose ? (Pendant vos études et/ou après diplôme)

- Oui
- Non

Dans quel région exercez-vous ?

1. Auvergne-Rhône-Alpes
2. Bourgogne-Franche-Comté
3. Bretagne
4. Centre-Val de Loire
5. Corse
6. Grand Est
7. Haut-de-France
8. Ile-de-France
9. Normandie
10. Nouvelle-Aquitaine
11. Occitanie
12. Pays de la Loire
13. Provence-Alpes-Côte d'Azur

L'officine

Dans quel environnement est située votre officine ?

- Village (moins de 2000 habitants)
- Ville (plus de 2000 habitants)
- Proche d'un centre hospitalier (moins de 20km)
- Éloignée d'un centre hospitalier (plus de 20km)
- Dans un centre commercial

Dans votre officine combien avez-vous, approximativement, de patient atteint de mucoviscidose ?

- Moins de 5
- Entre 5 et 10
- Entre 10 et 15
- Plus de 15

La mucoviscidose

A votre avis, dans quel intervalle se situe l'espérance de vie actuelle des patients atteints de mucoviscidose (sans greffe) ?

- Entre 0 et 15 ans
- Entre 15 et 30 ans
- Entre 30 et 50 ans
- Entre 50 et 75 ans
- Plus de 75 ans

Pour vous, quels organes sont touchés lorsqu'un patient est atteint de mucoviscidose ?

- Poumons
- Foie
- Reins
- Pancréas
- Peau
- Estomac
- Intestins
- Appareil reproducteur
- Cerveau
- Cœur
- Os

Parmi ces traitements (liste non exhaustive), cocher ceux que vous connaissez ?

- Orkambi
- Symkevi
- Kalydeco
- Kaftrio
- Trikafta
- Aucun
- Autre(s) :

Conclusion

Sur quel thème avez-vous déjà conseillé un patient atteint de mucoviscidose à l'officine ?

- Hygiène
- Infectiologie
- L'environnement
- La kinésithérapie
- Le traitement
- Nutrition
- Sport
- Je n'ai jamais donné de conseils
- Autre :

Personnellement, vous sentez-vous à l'aise avec les traitements et conseils à apporter au patient ?

- Pas du tout à l'aise
- Moyennement à l'aise
- Plutôt à l'aise
- Très à l'aise

Seriez-vous intéressé par une fiche récapitulative sur les conseils que l'on peut donner au patient ainsi qu'un bref récapitulatif des traitements ?

- Oui
- Pourquoi pas
- Non

Merci

Si vous souhaitez un retour de ma thèse veuillez inscrire votre adresse mail ici, (sinon terminez le questionnaire) :

Bibliographie

1. CTHS - FANCONI Guido [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://cths.fr/an/savant.php?id=3542>
2. Mucoviscidose - Historique [Internet]. Techno-Science.net. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Mucoviscidose-page-2.html>
3. Histoire de mucoviscidose [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Cystic-Fibrosis-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cystic-Fibrosis-History-(French).aspx)
4. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 26 mai 2020;11(6):589.
5. Audrézet MP, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, et al. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet Med*. févr 2015;17(2):108-16.
6. registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_donnees_2018_0.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_donnees_2018_0.pdf
7. Naehrlich L. The Changing Face of Cystic Fibrosis and Its Implications for Screening. *Int J Neonatal Screen*. 3 juill 2020;6(3):54.
8. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science (New York, NY)*. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
9. Base de données sur les mutations de la mucoviscidose [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
10. Bienvenue au CFTR2 | CFTR2 [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://cftr2.org/>
11. Moran O. The gating of the CFTR channel. *Cell Mol Life Sci*. 1 janv 2017;74(1):85-92.
12. Callebaut I, Chong PA, Forman-Kay JD. CFTR structure. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 mars 2018;17(2, Supplement):S5-8.
13. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, et al. Defining

the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* oct 2013;45(10):1160-7.

14. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol.* juill 2014;52:94-102.

15. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet.* 19 nov 2016;388(10059):2519-31.

16. La transmission de la mucoviscidose [Internet]. Association Grégory Lemarchal. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.association-gregorylemarchal.org/>

17. Harper JC. Preimplantation genetic screening. *J Med Screen.* mars 2018;25(1):1-5.

18. Biazotti MCS, Pinto Junior W, Albuquerque MCRM de, Fujihara LS, Sukanuma CH, Reigota RB, et al. Preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: a case report. *Einstein (Sao Paulo).* mars 2015;13(1):110-3.

19. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose : de la preuve de concept aux premiers tests diagnostiques [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2020 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2020/08/06/diagnostic-prenatal-non-invasif-de-la-mucoviscidose-de-la-preuve-de-concept-aux-premiers>

20. Dépistage de la mucoviscidose et conseil génétique [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage>

21. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *La Presse Médicale.* 1 juin 2017;46(6, Part 2):e97-108.

22. De Boeck K. Méthodes diagnostiques, caractéristiques cliniques et conseil dans la mucoviscidose. *Ann Nestlé [Fr].* 2006;64(3):119-30.

23. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics.* 1 févr 2017;181:S4-S15.e1.

24. Naehrig* S, Chao* C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int.* août 2017;114(33-34):564-74.

25. Deneuille E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 déc 2007;2007(397):37-42.

26. Sarles J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose : approche physiopathologique. *Archives de Pédiatrie.* 1 mai 2012;19:S20-2.

27. Kessler L, Baltzinger P. Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 sept 2016;10(5):445-51.

28. Blausen.com BBL vous utilisez cette image dans des sources externes elle peut

être citée comme suit :Personnel. Anglais : système respiratoire. Voir une animation complète de ce sujet médical. [Internet]. 2013 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ABlausen_0770_RespiratorySystem_02.png

29. Turton KB, Ingram RJ, Valvano MA. Macrophage dysfunction in cystic fibrosis: Nature or nurture? *Journal of Leukocyte Biology*. 2021;109(3):573-82.

30. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res*. 1 janv 2019;68(1):59-74.

31. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 1 janv 2017;74(1):129-40.

32. Shik Mun K, Arora K, Huang Y, Yang F, Yarlagadda S, Ramananda Y, et al. Patient-derived pancreas-on-a-chip to model cystic fibrosis-related disorders. *Nat Commun* [Internet]. 16 juill 2019 [cité 29 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6635497/>

33. Doan LV, Madison LD. Cystic Fibrosis Related Diabetes [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/books/NBK545192/>

34. Duytschaever G, Huys G, Bekaert M, Boulanger L, De Boeck K, Vandamme P. Cross-Sectional and Longitudinal Comparisons of the Predominant Fecal Microbiota Compositions of a Group of Pediatric Patients with Cystic Fibrosis and Their Healthy Siblings. *Appl Environ Microbiol*. nov 2011;77(22):8015-24.

35. De Lisle RC, Borowitz D. The Cystic Fibrosis Intestine. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. sept 2013 [cité 29 avr 2021];3(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753720/>

36. Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Al Naamani K, Sultan R. Cystic Fibrosis Liver Disease: Know More. *Oman Med J*. nov 2019;34(6):482-9.

37. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver Disease in Patients with Cystic Fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. mai 2018;34(3):146-51.

38. Betapudi B, Aleem A, Kothadia JP. Cystic Fibrosis And Liver Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556086/>

39. Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and in Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 7 mai 2019;8(2):197-207.

40. de Souza DAS, Faucz FR, Pereira-Ferrari L, Sotomaior VS, Raskin S. Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens as an Atypical Form of Cystic Fibrosis: Reproductive Implications and Genetic Counseling. *Andrology*. janv 2018;6(1):127-35.
41. Leech MM, Stransky OM, Talabi MB, Borrero S, Roe AH, Kazmerski TM. Exploring the reproductive decision support needs and preferences of women with cystic fibrosis,. *Contraception*. 1 janv 2021;103(1):32-7.
42. Baquerizo K, Amini S, Keri JE, Badiavas EV, Elgart GW. Atypical form of transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma in a cystic fibrosis carrier. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2013;40(4):413-8.
43. Pagin A, Sermet-Gaudelus I, Burgel P-R. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Archives de Pédiatrie*. 1 févr 2020;27:eS25-9.
44. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci [Internet]*. 21 avr 2020 [cité 3 mai 2021];21(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215855/>
45. Diagnostic et évolution de la mucoviscidose [Internet]. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/diagnostic-evolution>
46. carnet_de_sante-num-.pdf [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante-num-.pdf
47. Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf
48. Résumé des caractéristiques du produit - OXACILLINE PANPHARMA 1 g, poudre pour solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64323500&typedoc=R>
49. Notice patient - CLOXACILLINE EG 500 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67630807&typedoc=N>
50. Résumé des caractéristiques du produit - FUCIDINE ENFANTS 250 mg/5 ml, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61051721&typedoc=R>
51. LISTE_DES_MEDICAMENTS_RETROCEDES_26-01-2015.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites->

sante.gouv.fr/IMG/pdf/LISTE_DES_MEDICAMENTS_RETROCEDES_26-01-2015.pdf

52. Résumé des caractéristiques du produit - PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63728481&typedoc=R>

53. Résumé des caractéristiques du produit - RIFADINE 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur:

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67876901&typedoc=R>

54. Résumé des caractéristiques du produit - RIFADINE 2 POUR CENT, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64085981&typedoc=R>

55. Résumé des caractéristiques du produit - RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63096551&typedoc=R>

56. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

57. 2ebat_tazocilline.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2ebat_tazocilline.pdf

58. Résumé des caractéristiques du produit - CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solvant pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64728922&typedoc=R>

59. Brepson C. Prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dépistés à la naissance, à l'hôpital d'enfants à Nancy. :106.

60. Biquand A. Les infections à Pseudomonas aeruginosa et leurs traitements en 2017. :104.

61. Cardines R, Giufrè M, Pompilio A, Fiscarelli E, Ricciotti G, Bonaventura GD, et al. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: Antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. International Journal of Medical Microbiology. 1 janv 2012;302(1):45-52.

62. Résumé des caractéristiques du produit - AUGMENTIN 100 mg/12,50 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66853013&typedoc=R>
63. Résumé des caractéristiques du produit - OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66907450&typedoc=R>
64. Résumé des caractéristiques du produit - CEFPODOXIME SANDOZ ENFANTS ET NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69170898&typedoc=R>
65. Goss CH. Acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. déc 2019;40(6):792-803.
66. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 mars 2020;2020(3):CD009249.
67. Menetrey Q, Sorlin P, Jumas-Bilak E, Chiron R, Dupont C, Marchandin H. *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia*: Emerging Pathogens Well-Armed for Life in the Cystic Fibrosis Patients' Lung. *Genes (Basel)*. 21 avr 2021;12(5):610.
68. Waters V, Ratjen F. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 juin 2020;2020(6):CD010004.
69. Devanga Ragupathi NK, Veeraraghavan B. Accurate identification and epidemiological characterization of *Burkholderia cepacia* complex: an update. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 4 févr 2019;18:7.
70. Lepasqueur LSS, Tanaka MH, Lima G de MG, Chiba SM, Mota AJ, Santos SF, et al. Oral prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species in cystic fibrosis patients. *Archives of Oral Biology*. 1 août 2020;116:104772.
71. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 nov

2016;2016(11):CD002204.

72. Koutsokera A, Corriveau S, Sykes J, Coriati A, Cortes D, Vadas P, et al. Omalizumab for asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 janv 2020;19(1):119-24.

73. Cogen JD, Onchiri F, Emerson J, Gibson RL, Hoffman LR, Nichols DP, et al. Chronic Azithromycin Use in Cystic Fibrosis and Risk of Treatment-Emergent Respiratory Pathogens. *Ann Am Thorac Soc*. juin 2018;15(6):702-9.

74. Chmiel JF, Konstan MW, Elborn JS. Antibiotic and Anti-Inflammatory Therapies for Cystic Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. oct 2013;3(10):a009779.

75. Résumé des caractéristiques du produit - PULMOZYME 2500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60866491&typedoc=R>

76. Sorino C, Negri S, Spanevello A, Visca D, Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *European Journal of Internal Medicine*. 1 mai 2020;75:15-8.

77. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 juill 2013;2013(7):CD003884.

78. fs_buts_oxygene_v_finale.pdf [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/fs_buts_oxygene_v_finale.pdf

79. Oxygène à usage médical - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Oxygene-a-usage-medical/\(language\)/fre-FR](http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Oxygene-a-usage-medical/(language)/fre-FR)

80. Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 août 2020;2020(8):CD008227.

81. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 sept 2017;2017(9):CD000222.

82. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 oct 2019;18:S10-8.

83. Résumé des caractéristiques du produit - RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13

- oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64260929&typedoc=R>
84. Résumé des caractéristiques du produit - ALENDRONATE TEVA 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65028022&typedoc=R>
85. Denis R. Supplémentation en vitamines liposolubles dans la mucoviscidose. :183.
86. Deeks ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. *Drugs*. août 2016;76(12):1191-201.
87. Arrêté du 23 décembre 2013 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
88. Arrêté du 16 novembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
89. Meddispar - 3400926606114 - KALYDECO [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/K/\(cip\)/3400926606114#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/KALYDECO-150-B-56/(type)/letter/(value)/K/(cip)/3400926606114#nav-buttons)
90. Mucoviscidose : passage en ville d'ORKAMBI et nouveau dosage pour les enfants de 6 à 11 ans [Internet]. VIDAL. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24052-mucoviscidose-passage-en-ville-d-orkambi-et-nouveau-dosage-pour-les-enfants-de-6-a-11-ans.html>
91. Mucoviscidose : ORKAMBI disponible en granulés pour les enfants de 2 à 5 ans [Internet]. VIDAL. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24049-mucoviscidose-orkambi-disponible-en-granules-pour-les-enfants-de-2-a-5-ans.html>
92. Meddispar - 3400930167441 - ORKAMBI [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-100-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/O/\(cip\)/3400930167441#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ORKAMBI-100-B-56/(type)/letter/(value)/O/(cip)/3400930167441#nav-buttons)
93. SYMKEVI : nouvelle association à base de tezacaftor et d'ivacaftor dans le traitement de la mucoviscidose [Internet]. VIDAL. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27369-symkevi-nouvelle-association-a-base-de-tezacaftor-et-d-ivacaftor-dans-le-traitement-de-la-mucoviscidose.html>
94.CT-18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT18280&18279.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT->

18280_SYMKEVI_KALYDECO_PIC_INS_AvisDef_CT18280&18279.pdf

95. ATUN - TRIKAFTA, comprimé (co-packaging de elexacaftor 100 mg, tezacaftor 50 mg et ivacaftor 75 mg, comprimé et ivacaftor 150 mg comprimé & co-packaging de elexacaftor 50 mg, tezacaftor 25mg et ivacaftor 37.5 mg, comprimé et ivacaftor 75 mg comprimé) - ANSM [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/trikafta-comprime-co-packing-de-elexacaftor-100-mg-tezacaftor-50-mg-et-ivacaftor-75-mg-comprime-et-ivacaftor-150-mg-comprime>
96. Arrêté du 2 juillet 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
97. Meddispar - 3400930211380 - KAFTRIO [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/index.php/Medicaments/KAFTRIO-100-mg-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/K/\(cip\)/3400930211380#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/index.php/Medicaments/KAFTRIO-100-mg-B-56/(type)/letter/(value)/K/(cip)/3400930211380#nav-buttons)
98. anx_150606_fr.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200821150606/anx_150606_fr.pdf
99. Thérapie génique □ Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>
100. Yan Z, McCray Jr PB, Engelhardt JF. Advances in gene therapy for cystic fibrosis lung disease. *Hum Mol Genet.* 1 oct 2019;28(R1):R88-94.
101. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 janv 2019;1:CD011231.
102. Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 déc 2015;(12):CD001401.
103. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis.* 1 mai 2019;18(3):321-33.
104. brochure_hygiene_famille_avril2004.pdf [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/brochure_hygiene_famille_avril2004.pdf
105. Schindler T, Michel S, Wilson AWM. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutrition in Clinical Practice.* 2015;30(4):488-500.
106. Donath MY. L'inflammation dans la physiopathologie et le traitement du diabète

de type 2 et de ses complications. Médecine des Maladies Métaboliques [Internet]. 15 oct 2021 [cité 16 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255721002273>

107. DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M, DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

108. tableau_insulines_08072020.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://www.omedit-normandie.fr/media-files/24192/tableau_insulines_08072020.pdf

109. Ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception (Formulaire 12708*02) [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R2120>

110. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : WINKLER
Prénom : Juline

Titre de la thèse : Physiopathologie de la mucoviscidose et conseils à l'officine

Mots-clés : Mucoviscidose, Cystic fibrosis, CFTR, génétique, physiopathologie, thérapie protéique, conseils

Résumé :

La mucoviscidose est une maladie monogénique autosomique récessive qui possède différents stades de gravité en fonction des mutations mises en évidence. Cette pathologie possède une atteinte multi-viscérale, les organes les plus touchés sont : les poumons, le pancréas, le foie et les intestins. La vie des patients est très impactée par la maladie que se traduit par de nombreux symptômes, par les nombreux traitements, par la kinésithérapie très fréquente ainsi que les examens réguliers. Le pharmacien occupe une place dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient, il est alors intéressant de se pencher sur son rôle dans l'accompagnement et le conseil des patients atteints de mucoviscidose.

Abstract :

Cystic fibrosis is an autosomal recessive monogenic disease that has different stages of severity depending on the mutations demonstrated. This pathology has multi-visceral damage, among the most affected organs: the lungs, pancreas, liver and intestines. The life of patients is greatly impacted by the disease, not only by the many treatments required, but also by the very frequent physiotherapy sessions needed. Patient will also undergo very regular examinations. The pharmacist occupies a place in the multidisciplinary care of the patient, it is interesting to consider his role in the support and advice of patients with cystic fibrosis.

Membres du jury :

Président : Mr CARNOY Christophe, Professeur des Universités, Lille

Directeur de thèse : Mr HERMANN Emmanuel, Maître de conférences, Lille

Assesseur(s) : Mme DROBINSKI-DEWALCKENAERE Cécile, Pharmacien titulaire, Bois-Grenier

Mme MOREAU Camille, Pharmacien adjoint, Nantes