Université de Lille — Faculté de pharmacie de Lille
Année universitaire 2023/2024

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 11 décembre 2023
Par GOUAL SALIA

Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose par le pharmacien d'officine : vers l'éducation thérapeutique du patient.

Membres du jury :

Président : Carnoy, Christophe, Professeur des Universités à Lille

Directeur, conseiller de thèse : Carnoy, Christophe,
Professeur des Universités à Lille

Assesseur(s) : Demaret, Julie Maitre de Conférence- Praticien hospitalier
Audousset, Camille Praticien hospitalier
Wipier, Fany Pharmacien d'officine

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

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

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
https://pharmacie.univ-lille.fr

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Goual
Prénom : Salia

Titre de la thèse : Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose par le pharmacien d'officine : vers l'éducation thérapeutique du patient.

Mots-clés : Patient atteint de mucoviscidose, Pharmacien d'officine, Éducation thérapeutique du patient

---

Résumé :

Durant cette thèse, j'ai démontré le rôle que détenait le pharmacien d'officine dans l'accompagnement d'un patient atteint de mucoviscidose. Après des rappels sur la pathologie, le diagnostic et les traitements j'ai abordé l'ensemble des missions que devait réaliser le pharmacien. J'ai débuté par les conseils essentiels à donner au patient pour vivre au mieux avec la pathologie dans son quotidien. Ensuite j'ai abordé la question des entretiens thérapeutiques du patient. J'ai essayé de prouver tout au long de la thèse que le pharmacien avait une place importante et essentielle dans les équipes de soins. Et qu'il se devait de répondre favorablement à cette nouvelle mission afin de permettre aux patients de devenir acteur de leur pathologie. Même si le développement de l'ETP en ville reste difficile par rapport au milieu hospitalier, la coordination ville-hôpital vise à élargir les activités du milieu hospitalier vers le monde ambulatoire. Je me suis inspirée de nombreuses sources, mais deux d'entre elles m'ont particulièrement interpellée. En effet, j'ai retenu deux études réalisées sur les patients atteints de mucoviscidose. La première concerne l'intégration du pharmacien dans les équipes pluriprofessionnelles de santé dans l'exercice de l'ETP, la seconde révèle l'intérêt du pharmacien d'officine dans le quotidien du patient atteint de mucoviscidose. Toutes deux démontrent l'intérêt du pharmacien à la fois auprès des professionnels de santé mais aussi auprès des patients. Le pharmacien d'officine est reconnu comme étant l'expert du médicament via ces connaissance en termes de pharmacologie, pharmacodynamie mais aussi pharmacocinétique. Mais il permet aussi d'être une source de motivation dans

l'adhésion thérapeutique pour le patient. Il assure la continuité des soins, et favorise une formation complète quant aux traitements vis-à-vis des patients. Pour illustrer mes propos, j'ai par la suite décrit des ateliers réalisés en ETP pouvant être encadrés par le pharmacien d'officine en tant qu'éducateur durant ces séances.

Membres du jury :

Président : : Carnoy, Christophe, Professeur des Universités à Lille

Assesseur(s) : Demaret, Julie Maitre de Conférence- Praticien hospitalier
Audousset, Camille Praticien hospitalier

Membre(s) extérieur(s) : Wipier, Fany Pharmacien d'officine

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciement

A mon directeur de thèse, Pr Christophe Carnoy,
Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, et d'avoir dirigé ce projet. Merci pour votre disponibilité, votre soutien, votre gentillesse et votre sympathie. Ainsi que vos conseils avisés. Je vous suis particulièrement reconnaissante pour votre implication dans ce jury.

Aux membres du jury,
Mr Camille Audousset, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour votre bienveillance et nos échanges concernant votre propre expérience au sein des entretiens thérapeutiques du patient atteint de mucoviscidose.

Me Julie Demaret, merci pour toutes ces années de cours, et de m'avoir fait le plaisir de participer à cette thèse par votre présence au sein des membres du jury.

Me Fany Wipier, pour cette amitié qui nous lie, pour tous les conseils et l'aide méthodologique apporté au cours de la rédaction de cette thèse.

Merci à mes parents, et frères, sœurs et belle-sœur,
Pour votre soutien durant toutes ces années, pour l'aide que vous m'avez apporté au quotidien afin que je puisse effectuer mes études dans les meilleures conditions. Malgré ces six longues années, vous avez réussi à me supporter et croire en moi jusqu'à la fin. Je suis fière aujourd'hui d'avoir pu vous prouver que j'en étais capable et heureuse d'être une fierté supplémentaire.

Merci à mon grand frère
A toi Mohamed, je te remercie car tu as toujours été mon modèle, j'ai toujours cherché à te dépasser et donc par ailleurs à me surpasser. Je ne serais surement pas là aujourd'hui, alors merci d'être ce grand frère exemplaire.

A ma famille,
Merci à tous autant que vous êtes d'avoir cru en moi, merci à mes cousines qui se sont montrées présentes lors des périodes difficiles, lors des coups de mou, merci de m'avoir poussé à rester accroché et de ne rien lâcher.

A Anissa,
Ma cousine je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi et pour ma réussite pendant ces six années, merci pour ton écoute, tes précieux conseils, nos fous rires, nos sorties pour décompresser, mais aussi nos soirées merci pour tout. Je te souhaite à ton tour de réussir.

A mes grand parents partis trop tôt, et à ma grand-mère qui a pu être présente lors de ce parcours.

A mes copines,
Camille, Annaëlle, Malvina et Mannelle, amies depuis bien longtemps même si nos chemins ont dû se séparer j'ai toujours pu compter sur vous, sur votre soutien et vos messages d'amour je vous dis un grand merci mes copines. Cette réussite est pour nous.

A l'Équipe de Madame Plessiet

Je tenais à remercier aussi l'équipe de la pharmacie Plessiet, qui durant le stage de six mois m'a permis de réaliser une fois de plus que j'avais fait le bon choix de carrière. L'équipe m'a accueilli comme une deuxième famille. Merci à Mme Plessiet, à Fany ainsi qu'à Rachel d'avoir cru en moi et de m'avoir fait devenir la pharmacienne que je suis aujourd'hui. J'ai pu puiser dans l'ensemble de vos qualités afin de mieux me construire. Merci à toi Fany j'ai suivi tes pas un an après toi, tu as été plus qu'une collègue durant ce stage. Merci pour tout.

Liste des abréviations :

ABC :	ATP Binding Cassette
ABPA :	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AEB :	Artério-embolisation bronchique
AFE :	Augmentation du flux expiratoire
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AMPc :	Adénosine Mono Phosphate Cyclique
ARNm :	Acide Ribonucléique messager
ATP :	Adénosine triphosphate
BCG :	Bacille de Calmette et Guérin
CF :	Cystic Fibrosis
CFTR :	Cystic Fibrosis conductance Regulator
CRCM :	Centre de ressource et de compétence de la mucoviscidose
DA :	Drainage autogène
DP :	Dossier Pharmaceutique
ECBC :	Examen cytobactériologique des crachats
ECFSPR :	European Cystic Fibrosis Society Patient Registry
ELPr :	Expiration lente prolongée
ELTGOL :	Expiration lente totale à glotte ouverte en latérocubitus
ETP :	Éducation thérapeutique du patient
F508DEL:	Délétion d'une phénylalanine en position 508
FIV :	Fécondation in-vitro
GETHEM :	Groupe d'Éducation Thérapeutique et Mucoviscidose
HPST :	Hôpital patient santé territoire
ICSI :	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
IPPs :	inhibiteurs de pompes à protons
IV :	Intra-veineuse
KB :	kilobases
MCAD :	Medium-Chain-Acyl-CoA- Déshydrogénase
NBD :	Nucléotide-binding domains
OAS :	Oligonucléotides antisens
ORL :	Oto-Rhino-Laryngologie
PaO2	Pression artérielle partielle en oxygène
PEG :	Polyéthylène-glycol
PEP :	Pression expiratoire positive
PMA :	Procréation médicale assisté
PwCF :	Patient with Cystic Fibrosis
SaO2	Saturation artérielle en oxygène
SARM :	Staphylococcus aureus résistant à la méthiciline
SASM :	Staphylococcus aureus sensible à la méthiciline
TIR:	Trypsine immunoréactive
TNS :	Traitement nicotinique de substitution
VEMS :	Volume expiratoire maximal par seconde
VRS :	Virus respiratoire syncitial

Table des matières

1 INTRODUCTION 20

2 GENERALITE SUR LA MUCOVISCIDOSE 21

2.1 HISTORIQUE/ DECOUVERTE 21
2.2 ÉPIDEMIOLOGIE 23
2.3 DESCRIPTION DE LA MALADIE 28
2.3.1 Définition 28
2.3.2 Canal CFTR 28
2.3.3 Mutations 30
2.3.4 Transmission de la maladie 33
2.4 PHYSIOPATHOLOGIE : ATTEINTE MULTIVISCERALE 34
2.4.1 Atteinte pulmonaire 34
2.4.1.1 Physiopathologie pulmonaire de la mucoviscidose 34
2.4.1.2 Signes cliniques 35
2.4.1.3 Évolution des signes cliniques 35
2.4.1.4 Les complications 36
2.4.2 Atteinte digestives (pancréas intestin grêle et syndrome obstruction intestinal distale) 36
2.4.2.1 Atteinte pancréatique 36
2.4.2.2 Atteinte gastro -intestinale 37
2.4.2.3 Atteinte hépato-biliaire 38
2.4.3 Atteinte ORL 38
2.4.4 Génitales 38
2.4.5 Autres atteintes 39
2.5 DIAGNOSTIC 39
2.5.1 Conseil génétique 39
2.5.2 Diagnostic préimplantatoire 40
2.5.3 Diagnostic prénatal 40
2.5.4 Diagnostic néonatal 40
2.5.4.1 Le dosage de la Trypsine immunoréactive (TIR) : (Figure 11) 41
2.5.4.2 Différence de potentiel transépithéliale nasale 42
2.5.5 Diagnostic hors contexte néonatale 43
2.5.6 Annonce du diagnostic 43

3 TRAITEMENTS 44

3.1 TRAITEMENTS DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE 44
3.1.1 Kinésithérapie 44
3.1.2 Les traitements médicamenteux 46
3.1.2.1 Dispositifs permettant l'administration locale des médicaments à visée respiratoire : aérosols inhalateurs et nébuliseurs 46
3.1.2.1.1 Les bronchodilatateurs 47
3.1.2.1.2 Les anticholinergiques 47
3.1.2.1.3 Les béta-2-mimétiques 47
3.1.2.1.3.1 Les béta-2-mimétiques de courte durée d'action 48
3.1.2.1.3.2 Les Béta-2-mimétiques d'action longue 48
3.1.2.2 Les fluidifiants 49
3.1.2.3 Antibiothérapie 50
3.1.2.3.1 Haemophilus influenzae 50
3.1.2.3.2 Staphylococcus aureus 51
3.1.2.3.2.1 *Staphylococcus aureus* Sensibles à la Méthicilline (SASM) 51
3.1.2.3.2.2 *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méthicilline (SARM) 52
3.1.2.3.3 Pseudomonas aeruginosa 53
3.1.2.3.3.1 La primo-colonisation 53
3.1.2.3.3.2 La colonisation chronique 54

3.1.2.3.3.3 Conduite à tenir en cas d'exacerbation 55
3.1.2.4 Antifongiques 55
3.1.2.5 Corticothérapie 56
3.1.2.6 Anti-inflammatoire 57
3.1.2.7 Prise en charge de l'hémoptysie 57
3.1.2.8 Oxygénothérapie 57
3.1.2.9 Greffe 59
3.2 TRAITEMENTS DE L'ATTEINTE DIGESTIVE ET DENUTRITION 60
3.2.1 Traitements des troubles pancréatiques : Diabète et insuffisance pancréatique exocrine 60
3.2.2 Trouble hépatobiliaire 62
3.2.3 Syndrome d'occlusion intestinale distale 62
3.2.4 Traitement des reflux gastro-œsophagien 63
3.2.5 Nutrition et corrections des troubles nutritionnels 63
3.3 DESHYDRATATION 64
3.4 SPORT 65
3.5 VACCIN 65
3.6 NOUVEAUTE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES 67
3.6.1 Les potentiateurs 67
3.6.2 Les correcteurs 68
3.6.3 La thérapie génique 69

4 ROLE DU PHARMACIEN 71

4.1 DANS LES CONSEILS VIS-A-VIS DES HABITUDES DE VIE 71
4.1.1 Sport 71
4.1.2 Alimentation 71
4.1.3 Mesures d'hygiène dans la mucoviscidose 72
4.1.4 Tabac 73
4.1.5 Assistance sociale 74
4.1.6 Reconnaitre les signes d'urgences et d'exacerbations 74
4.2 DANS LES TRAITEMENTS 75
4.2.1 Observance thérapeutique 75
4.2.2 Plan de prise 76
4.2.3 Entretien des systèmes d'inhalation 79
4.2.4 Départ en vacances : comment agir 80
4.3 VACCINATION DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE 81
4.4 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP) 82
4.4.1 Définition de l'ETP 82
4.4.2 L'ETP déjà mis en place dans le milieu hospitalier 83
4.4.2.1 Le GETHEM : Groupe d'Éducation Thérapeutique et Mucoviscidose 84
4.4.2.2 Le bilan éducatif partagé ou le diagnostic éducatif 84
4.4.2.3 Le programme personnalisé 87
4.4.2.4 Les séances 87
4.4.2.5 Les techniques et outils 88
4.4.2.6 L'évaluation 89
4.4.3 Vers une extension en officine 89
4.4.3.1 Un ETP cloisonné dans le milieu hospitalier 89
4.4.3.2 Des moyens d'échange ville-hôpital : La création du dossier pharmaceutique et de mon espace santé 90
4.4.3.3 Incorporation du pharmacien au sein des équipes médicales 91
4.4.3.4 Attitude du pharmacien en tant qu'éducateur 92
4.4.3.5 Le bénéfice d'incorporer le pharmacien dans une équipe de soins 93
4.4.3.6 L'éducation des patients concernant les traitements : un rôle du pharmacien 94
4.4.3.7 Des pharmaciens qualifiés 95
4.4.3.8 Implication des pharmaciens dans l'ETP 97
4.4.3.9 Les patients pouvant bénéficier de l'ETP 98
4.4.3.10 Les séances d'ETP pouvant être encadré par un éducateur pharmacien d'officine 99
4.4.3.10.1 Thème de la séance : psycho-sociale 99

4.4.3.10.2 Thème de la séance : Respiration 99
4.4.3.10.3 Thème de la séance : Gestion des médicaments 100
5 CONCLUSION 101
6 BIBLIOGRAPHIES: 103

Tables des figures

FIGURE 1 PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE POUR 100 000 HABITANTS DANS LE MONDE (LOPES-PACHECO,2016) (16).....23
FIGURE 2 PREVALENCE DE LA MUCOVISCIDOSE PAR DEPARTEMENT DE RESIDENCE (NOMBRE DE PATIENTS POUR 100 000 HABITANTS) BILAN DES DONNEES DE 2020 (16) 24
FIGURE 3 ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS DEPUIS 1992 (16) 25
FIGURE 4 NOMBRE DE PATIENTS ENREGISTRES DANS L'ECFSPR EN 2020, PAR PAYS (18)25
FIGURE 5 PROPORTION D'ENFANT (<18 ANS) ET ADULTES (>18 ANS) PAR PAYS EN GLOBAL. PATIENTS EN VIE AU 31/12/2020 (18).....26
FIGURE 6 REPARTITION PAR SEXE ET AGE AU MOMENT DU SUIVI. PATIENTS EN VIE AU 31/12/2020 (18).....27
FIGURE 7 REPRESENTATION DE LA PROTEINE CFTR (23).....29
FIGURE 8 STRUCTURE DU CANAL DE LA PROTEINE CFTR(24).....29
FIGURE 9 CLASSIFICATION DES MUTATIONS DU GENE CFTR EN FONCTION DE LEURS CONSEQUENCES (27).....**ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
FIGURE 10 SCHEMA DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE (29) 34
FIGURE 11 ALGORITHME DE DEPISTAGE EN FRANCE DE LA MUCOVISCIDOSE (51).....42
FIGURE 12 PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ANTI STAPHYLOCOCCIQUES UTILISES PER OS DANS LA MUCOVISCIDOSE (70) 52
FIGURE 13 PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ANTI STAPHYLOCOCCIQUES UTILISES PAR VOIE IV DANS LA MUCOVISCIDOSE (70).....52
FIGURE 14 DIFFERENTES SOURCES D'OXYGENE POUR UNE ADMINISTRATION A DOMICILE(96) 59
FIGURE 15 LES DIFFERENTES INTERFACES PERMETTANT LA DELIVRANCE D'OXYGENE(96)..59
FIGURE 16 POSOLOGIE RECOMMANDEE D'UNITE DE LIPASES POUR UNE ALIMENTATION NORMALE(104).....61
FIGURE 17 RECOMMANDATIONS VACCINALES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE(120). 66
FIGURE 18 RECOMMANDATION POSOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 2 ANS SOUS IVACAFTOR/TEZACAFTOR/ELEXACAFTOR.(126, 129-131).....68
FIGURE 19 RECOMMANDATION POSOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 2 ANS SOUS IVACAFTOR/ LUMACAFTOR (126, 129-131).....68
FIGURE 20 RECOMMANDATION POSOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 2ANS SOUS IVACAFTOR/TEZACAFTOR.(126, 129-131).....69
FIGURE 21 EXEMPLES DE LAITS PREMIER AGE ENRICHIS (136) **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
FIGURE 22 EXEMPLES DE COMPLEMENTS DE NUTRITIONNELS ORAUX (137) **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
FIGURE 23 EXEMPLE DE TNS DISPONIBLE EN OFFICINE (149). **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
FIGURE 24 EXEMPLE DE PLAN DE PRISE MEDICAMENTEUX (153) ..... **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
FIGURE 25 EXEMPLE DE PLAN DE PRISE MEDICAMENTEUX LUDIQUES (154) **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
FIGURE 26 EXEMPLE DE PILULIERS REALISE EN OFFICINE (155)..... **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**
FIGURE 27 EXEMPLES DE PILULIERS : JOURNALIER, HEBDOMADAIRE ET MENSUEL (155) .....**ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**

FIGURE 28 GUIDE VOYAGE POUR LE PATIENT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE (162,163) .....ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 29 EXEMPLE DE DIAGNOSTIC EDUCATIF (ADULTE) (169-172) 85
FIGURE 30 EXEMPLE DE DIAGNOSTIC EDUCATIF (ENFANT) (169-172) 86

1 Introduction

La mucoviscidose est une maladie héréditaire liée à une mutation du gène CFTR, ce gène code pour la protéine CFTR qui est un canal chlore. Cette maladie génétique est potentiellement grave chez l'enfant c'est pourquoi le dépistage de celle-ci se fait désormais à la naissance.

C'est une maladie poly-viscérale bien qu'elle soit généralement associée à une atteinte respiratoire exclusive dans l'esprit collectif. En effet, elle pourra provoquer des troubles digestifs, des désordres endocriniens ou encore staturo-pondéraux en plus de l'atteinte respiratoire. Pour corriger ces désordres, il existe de nombreux traitements, pouvant être parfois lourds, contraignants. Cependant, grâce aux progrès de la génétique et la recherche, de nouveaux traitements prometteurs font leurs premiers pas sur le marché. De plus, la création des CRCM (Centre de Ressources et de Compétences pour la mucoviscidose) ainsi que les progrès médicaux ont permis une prise en charge précoce augmentant considérablement l'espérance de vie et améliorant ainsi la qualité de vie.

La prise en charge de cette pathologie est complexe, de nombreux professionnels de santé y sont impliqués. La complexité des traitements, l'impact de la maladie sur le quotidien doivent donc être guidé. Il s'agit là d'un des rôles du pharmacien. Grâce aux entretiens avec le patient, il leurs donnera des conseils afin qu'il puisse vivre au mieux avec leur maladie.

La première partie de la thèse décrira les généralités de la mucoviscidose, en insistant sur les symptômes et le diagnostic. La seconde partie traitera de l'arsenal thérapeutique mis en place à ce jour avec les différents progrès et les nouveaux traitements. Aussi, la troisième partie aura pour but de développer la question du rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient, ainsi que sa place auprès des autres professionnels de santé. On verra pour terminer s'il est possible d'intégrer le pharmacien d'officine dans les entretiens thérapeutiques du patient atteint de mucoviscidose.

2 Généralité sur la Mucoviscidose

2.1 Historique/ Découverte

Bien que la découverte du gène responsable de la mucoviscidose soit récente, cette pathologie est connue depuis longtemps. Les premiers écrits décrivant la maladie remontent au Moyen-Âge, et on y retrouve un proverbe : « Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un gout salé. Il est ensorcelé et doit mourir bientôt. » (folklore médiéval, et un almanach Suisse de 1857) (1).

L'une des premières descriptions des lésions pancréatiques est réalisée dans la fin du XVI^{ème} siècle. Le Professeur Pieteur Pauw (1564-1617) rédige un rapport d'autopsie concernant une fille âgée de 11 ans « ensorcelée » et présentant un pancréas élargi, dur et blanc. En 1905, Landsteiner décrit l'iléus méconial comme étant une atteinte digestive présente chez certains patients atteints de mucoviscidose.

Au début du XX^{ème} siècle des cas associant maladie pulmonaire, des diarrhées, des anomalies pancréatiques ressortent au sein d'une même famille. Guido Fanconi expose la maladie comme étant une maladie cœliaque : « fibrose kystique du pancréas et bronchectasie » (2)(3).

Deux ans plus tard, la pédiatre américaine Dorothy Hansine Andersen (1901-1963) publie un article décrivant les caractéristiques cliniques de la mucoviscidose ce qui permet de considérer cette pathologie comme une maladie à part entière. Elle lui donnera le nom de : « fibrose kystique du pancréas et ses relations avec la maladie cœliaque » et le docteur Sidney Farber (1903-1976) préfèrera le terme de « *mucoviscidosis* » (faisant sous-entendre les termes « mucus » et « visqueux »)(4)(5).

En 1946, le mode de transmission récessif et le caractère héréditaire seront suggérés.(6)

Le docteur Paul Di Sant'Agnese (1914-2005) découvre les anomalies électrolytiques et les décrit dans la sueur des patients atteints de mucoviscidose. On retiendra une élévation des ions chlorure (Cl-) et sodium (Na+),ce qui confirmera les propos retrouvés dans le folklore médiéval concernant le baiser salé (7).

Jusqu'en 1980, les recherches ne sont que peu informatives sur la maladie. Il faut attendre 1981 pour assister à de nouvelles découvertes. Cette année-là, le docteur Michael Knowles et son équipe démontrent que le potentiel électrique au niveau de la muqueuse nasale des patients atteints de mucoviscidose est plus électronégatif que chez les sujets sains. Ceci s'explique par le fait qu'on observe une réabsorption massive de sodium entraînant une

déshydratation des sécrétions. Et donc à une diminution de la clairance du mucus causant des infections pulmonaires chroniques (8)(9).

En 1989, les équipes de Lap-Chi-Tsui, Collins et Riordan isolent et séquencent le gène à l'origine de la maladie. Ils appelleront CFTR (*Cystic Fibrosis conductance Regulator*) la protéine codée par le gène fixé sur le chromosome 7 (*CFTR)* (10)(11).

Les patients porteurs de mutation sur le gène *CFTR* localisé sur le chromosome 7 sont donc atteints de mucoviscidose. La fonction de cette protéine sera identifiée par Anderson deux ans plus tard, à savoir un canal chlore et non pas un régulateur du canal chlore comme ce qui avait pu être suggéré (12)(13).

C'est en 2002 que le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose entre en vigueur. Elle est dépistée au quatrième jour de vie tout comme la Drépanocytose, l'Hyperplasie congénitale des surrénales, l'Hypothyroïdie, la Phénylcétonurie (14).

2.2 Épidémiologie

La mucoviscidose ou la fibrose kystique est la plus commune des maladies monogéniques rares à transmission autosomale récessive. Elle touche essentiellement la population caucasienne avec plus de 75 000 malades dans le monde et 7 376 malades en France d'après le registre français de la mucoviscidose de 2020. La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives graves dans les populations caucasiennes. De plus on remarque qu'il y a un gradient Nord/Sud pour la France , puisque la région du Nord a toujours compté un plus grand nombre de cas de mucoviscidose contrairement à la région du Sud-ouest(15,16).(Figure 1 et 2)(16,17).

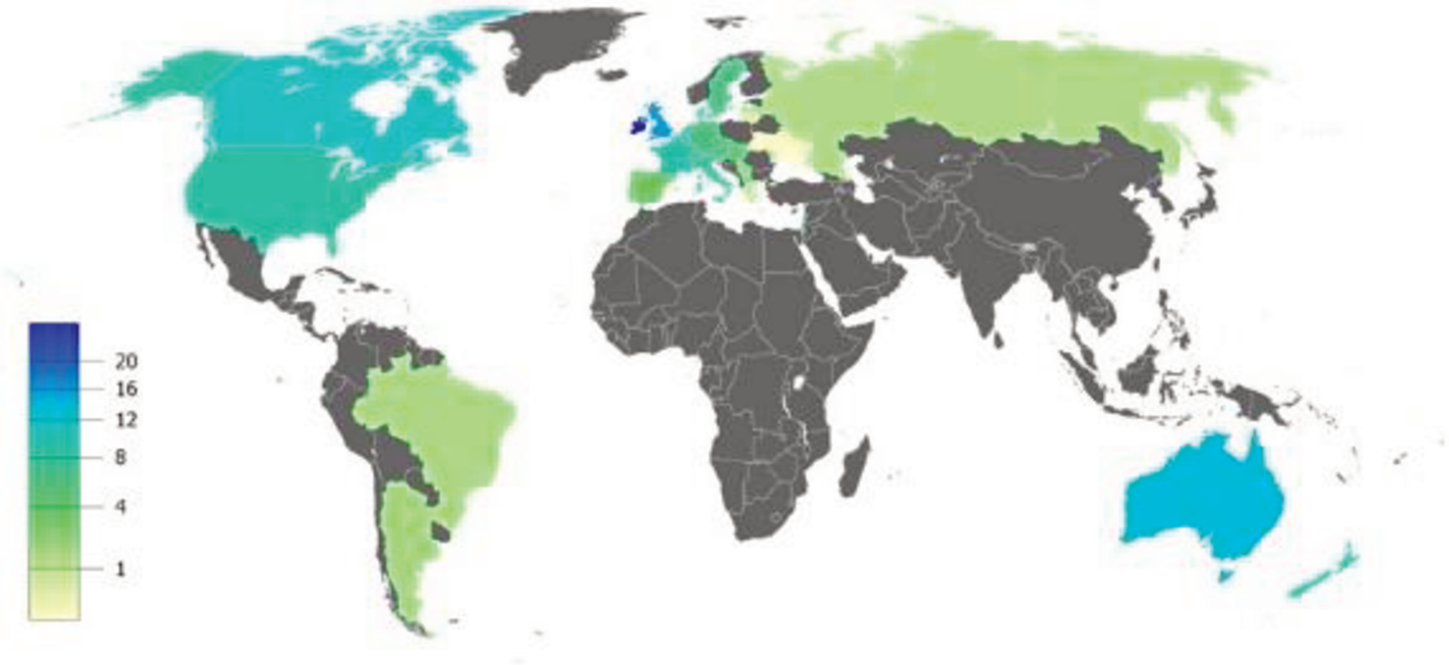


Figure 1 Prévalence de la mucoviscidose pour 100 000 habitants dans le monde (Lopes-Pacheco,2016) (16)

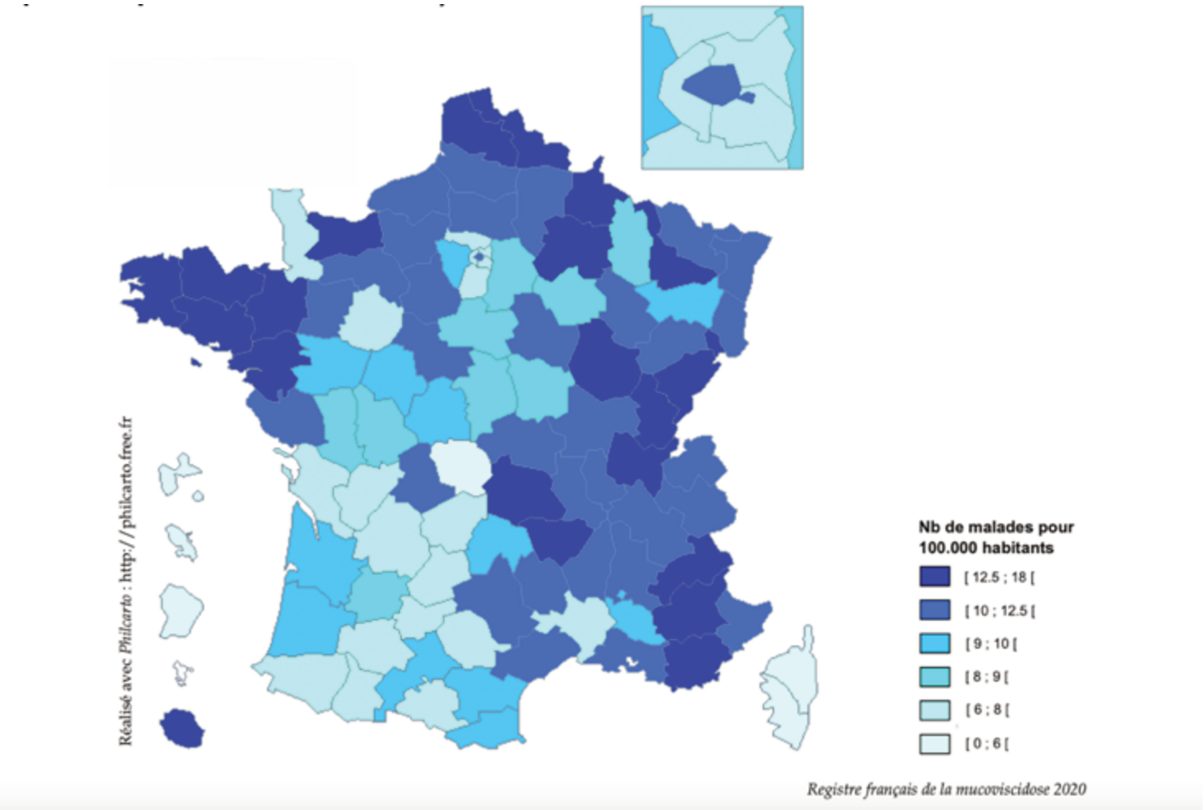


Figure 2 Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (nombre de patients pour 100 000 habitants) bilan des données de 2020 (16)

Sur les 7 376 patients recensés en France en 2020, on constate que 59,7 % sont des adultes et que 40,3 % sont des enfants (dans cette étude, on parle d'enfant pour un âge inférieur à 18 ans). En 2010 on estimait 52,8% d'enfants recensés contre 47,2 % d'adultes. On remarque que les prévalences évoluent en s'inversant. Cependant au fil des années le nombre de patients recensés ne cessent d'augmenter même s'il on observe une stagnation pour les enfants. (Figure 3)(16).

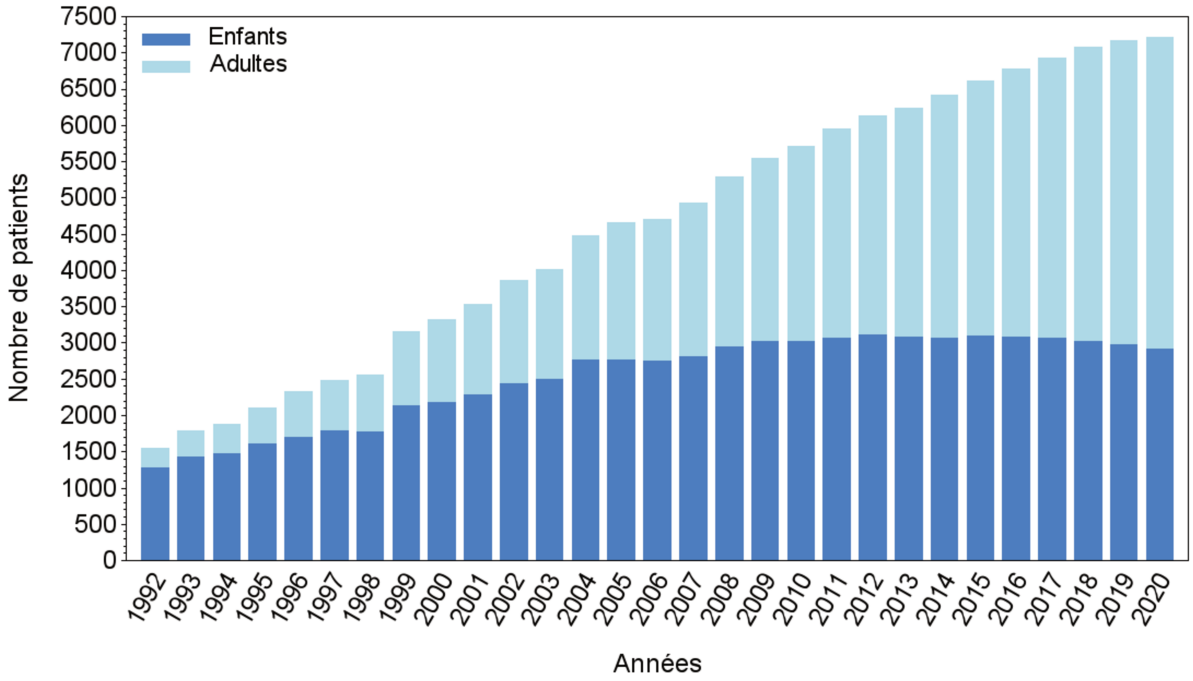


Figure 3 Évolution du nombre de patients depuis 1992 (16)

Au niveau européen le pays recensant le plus de patient mucoviscidose est le Royaume-Unis. Il est suivi par la France, l'Allemagne, l'Italie puis la Russie (Figure 4)(18).

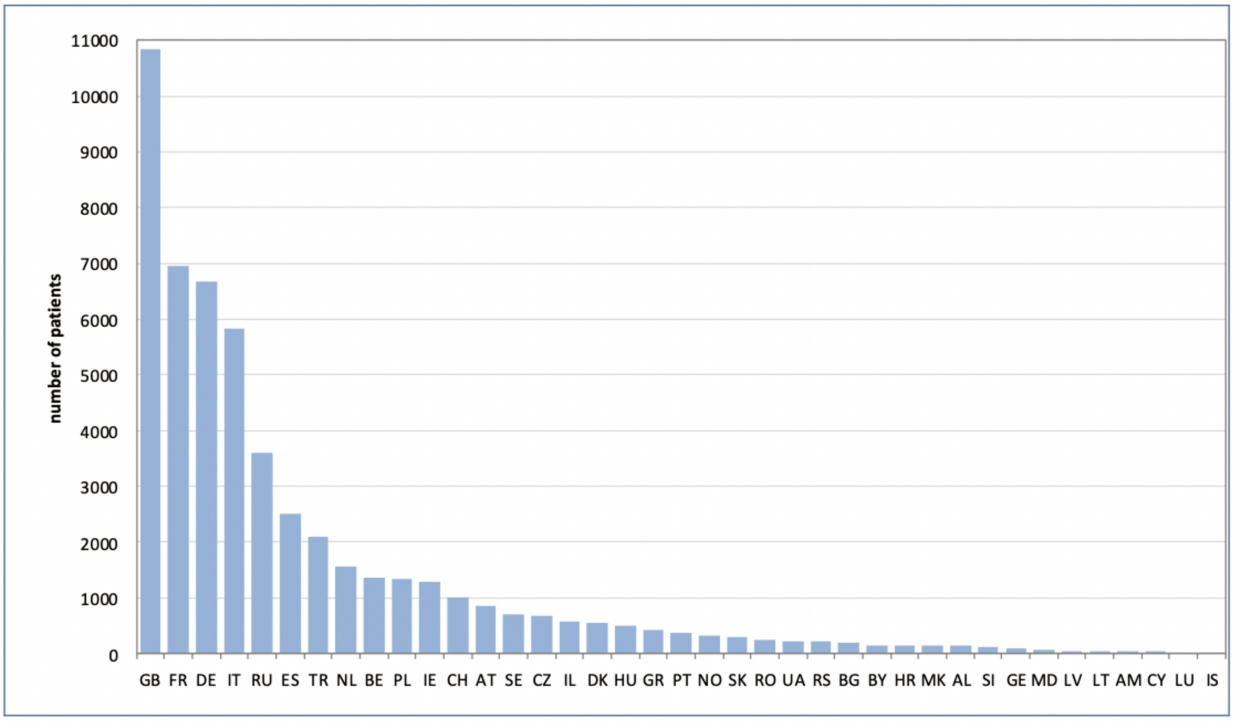
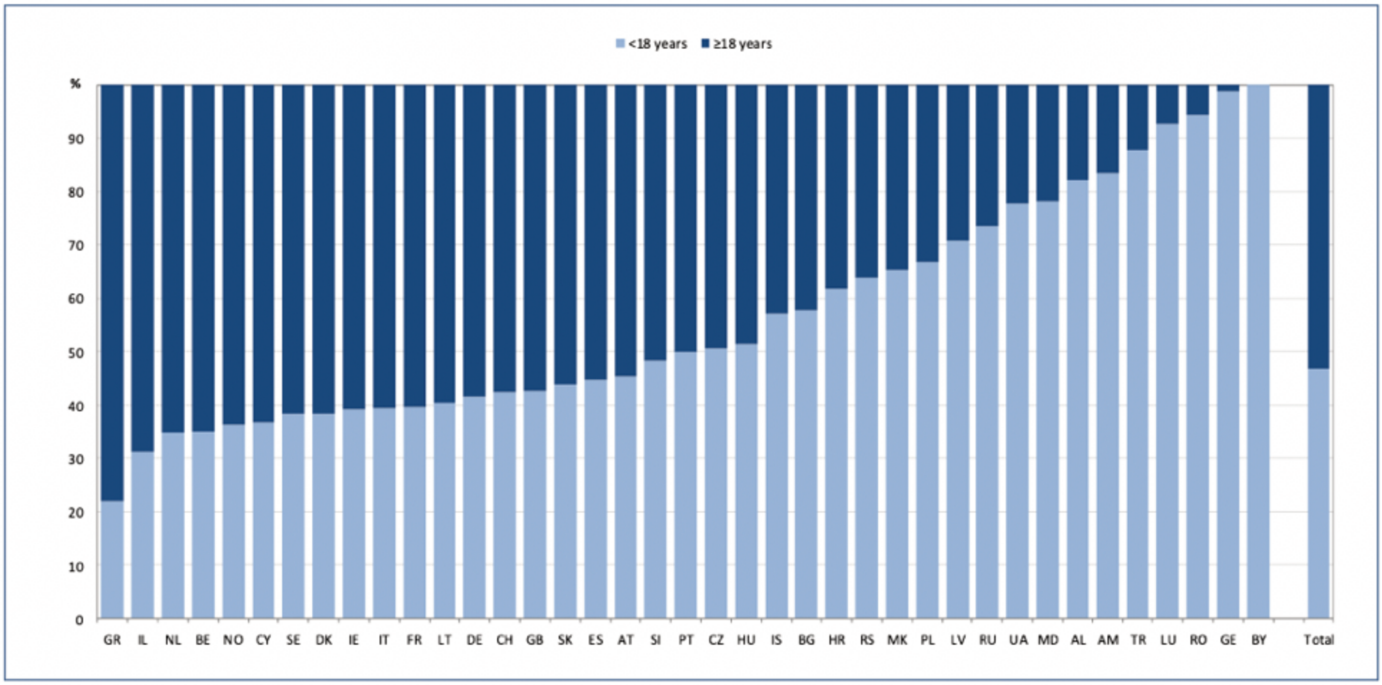


Figure 4 Nombre de patients enregistrés dans l'ECFSPR en 2020, par pays (18)

On remarque que pour ces pays en dehors de la Russie les proportions d'enfants atteints sont autour de 40 % et 60 % concernant les adultes. On constate d'autant plus que les proportions sont très variables selon pays et ceci est probablement dû au manque de données envoyées par les centres individuels à l'ECFSPR (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry).* (Figure 5)(18).



Note: Belarus and Georgia have 0% coverage for adults.
Note: Greece: A paediatric centre didn't provide data for follow-up year 2020, which accounts for the high percentage of adult patients.
Luxembourg: An adult centre didn't provide data for follow-up year 2020, which accounts for the low percentage of adult patients.

Figure 5 Proportion d'enfant (<18 ans) et adultes (>18 ans) par pays en global. Patients en vie au 31/12/2020 (18)

On remarque que la mucoviscidose touche autant les femmes que les hommes quel que soit l'âge. Bien qu'elle semble plus grave chez les femmes, on observe une mortalité supérieure chez les hommes même si celle-ci tend à diminuer d'année en année. On estimait l'âge moyen de vie à 36,5 ans en 2020 (16,18). (Figure 6)(18).

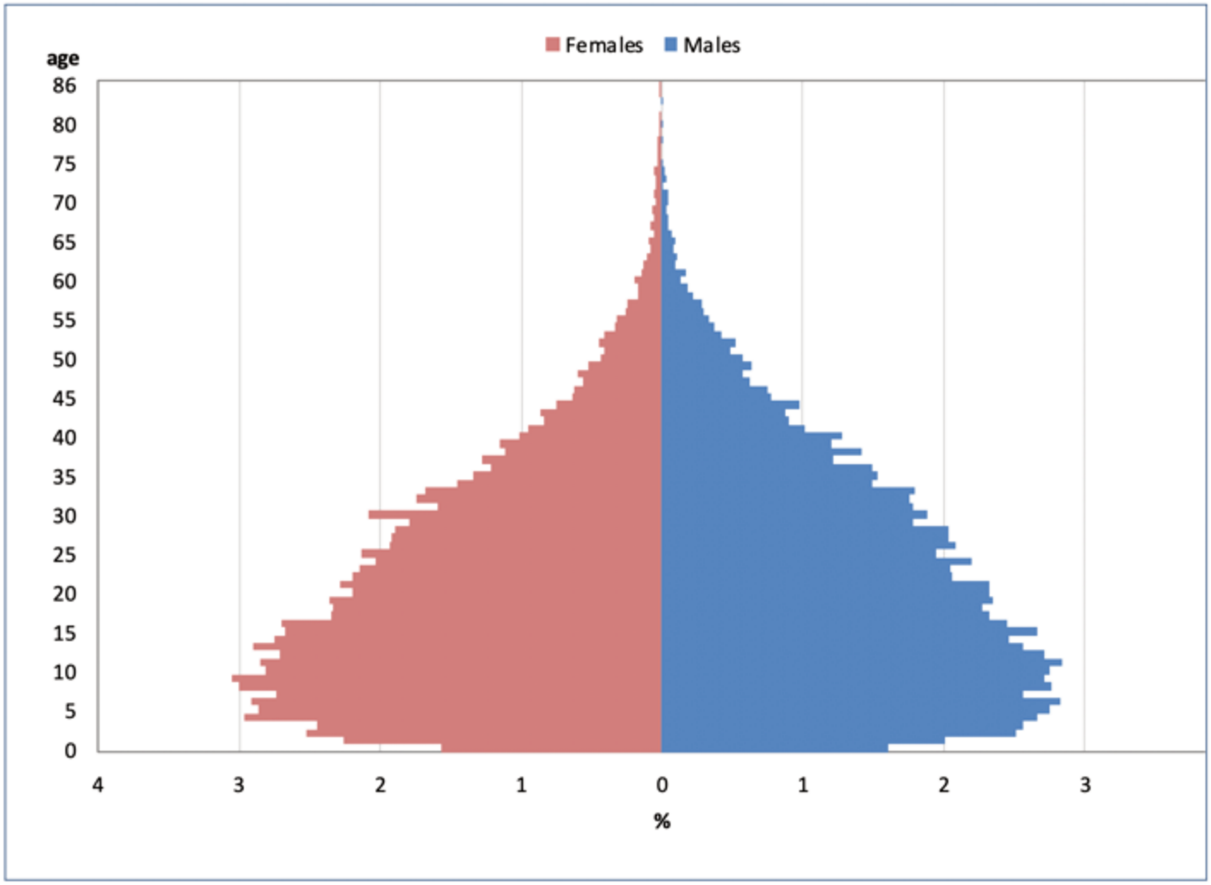


Figure 6 Répartition par sexe et âge au moment du suivi. Patients en vie au 31/12/2020 (18)

De plus, avec le progrès de la médecine, ainsi qu'une une prise en charge dès la naissance, l'espérance de vie aujourd'hui dépasse les 50 ans alors qu'elle n'était estimée qu'à 7 ans en 1965 (19–21).

2.3 Description de la maladie

2.3.1 Définition

La mucoviscidose connue aussi par son autre nom « fibrose kystique du pancréas » résulte d'une mutation du gène CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Ce gène code une protéine CFTR qui est présente au niveau de la membrane des cellules épithéliales. Elle joue le rôle de transporteur des ions chlorures. La mutation provoque des dysfonctionnements des échanges des ions chlorures au niveau des cellules épithéliales, ce qui entraine une déshydratation des sécrétions. Il existe différents seuils de gravité puisque celle-ci peut s'étendre des voies respiratoires au tractus gastro-intestinal en passant par des atteintes hépatobiliaires.

Chez l'enfant, la pathologie se répercute sur la courbe de poids puisque celle-ci est bien souvent inférieure à la normale. Elle s'explique en outre par une diminution de l'absorption des graisses mais aussi des vitamines A, D, E, K ainsi que des oligoéléments.

2.3.2 Canal CFTR

Le *gène CFTR*st situé sur le chromosome 7 au niveau du bras long. Il est composé de 27 exons et mesure 250 kb (kilobases). Il code la protéine CFTR composé de 1 480 acides aminés. Il s'agit d'un canal chlore régulé par l'AMPc (adénosine mono phosphate cyclique). Le gène transcrit en ARNm de 6,5 Kb se retrouve notamment dans les glandes sudoripares, les poumons, le pancréas, l'intestin, la vésicule biliaire, les glandes salivaires mais aussi dans le tractus génital.

La protéine CFTR appartient à la famille des protéines ABC (*ATP binding cassette*), qui sont des canaux transporteurs fonctionnant par l'énergie obtenue via l'ATP produit.
Elle comprend 5 domaines :

- 2 domaines transmembranaires (représentés en hélice)
- 2 « nucléotide-binding » domains (NBD), c'est ici que se fixe l'ATP
- 1 domaine régulateur (R), contenant un site de phosphorylation située dans le cytoplasme. (Figure 7)(22).

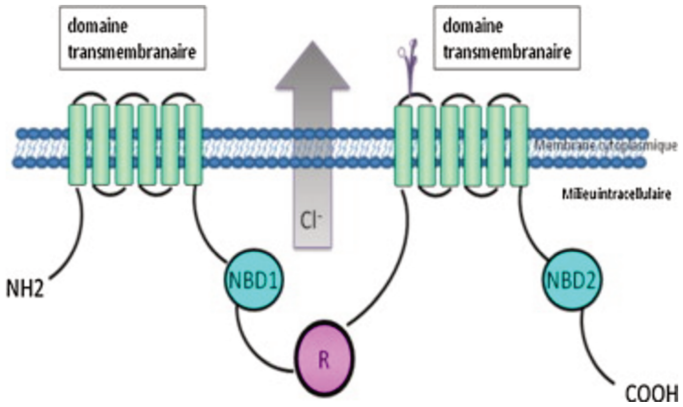


Figure 7 Représentation de la protéine CFTR (23).

Les domaines NBD vont chacun fixer un ATP, ceci permet une ouverture complète du canal. Il y a donc libération d'ions chlorures accompagnée de sortie d'eau et d'ions bicarbonates.
Une fois l'ATP hydrolysée en ADP on observe un détachement des sites NBD, ce qui entraine une modification de conformation de molécule et donc le canal n'est plus ouvert. Pour permettre de nouveau une réouverture il faut qu'il y ait un échange entre les molécules d'ADP et ATP.
Ce phénomène est dépendant de la phosphorylation du domaine R. S'il n'est que peu phosphorylé, l'ATP se fixe sur le NBD-1 et permet d'ouvrir le canal en modifiant la conformation de la protéine. Cependant cette ouverture est brève puisque l'ADP se dissocie rapidement. En revanche si le domaine R est entièrement phosphorylé, l'ATP se fixera sur NBD-2 et stabilisent ainsi le canal dans la conformation ouverte plus longtemps.

Ce canal régule le degré d'hydratation des sécrétions. Il en résulte donc une déshydratation des sécrétions et du mucus qui alors s'accumulent au niveau respiratoire et obstrue les bronches, le pancréas et le foie chez les patients atteints de mucoviscidose (Figure 8).

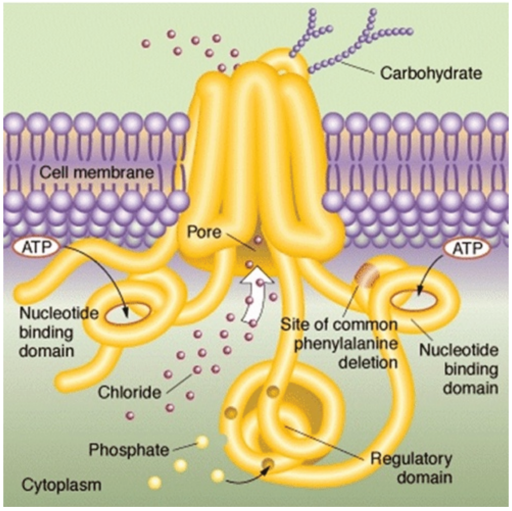


Figure 8 Structure du canal de la protéine CFTR(24).

2.3.3 Mutations

Il existe plus de 1 800 mutations référencées à ce jour dans le monde. On en compte 300 en France. La plus fréquente est la F508dél, elle correspond à une délétion d'une phénylalanine en position 508 dans la protéine CFTR. Parmi les plus fréquentes, on retrouve ensuite les mutations G542X, N1303K, G551D et W1282X.(25,26)

On peut classer les mutations du *gène CFTR* par deux méthodes.
La première consiste à les classer selon le degré de pathogénicité :

- La classe A concerne des mutations associées à des formes classiques de la mucoviscidose, on parle de « *CF causing* ».
- La classe B ou « *CFTR related disorders* » regroupe des mutations associées à des formes modérées ou tardives de la maladie.
- La classe AB, ceux sont des mutations dites larges spectres de sévérité variable CF/ CFTR-RD.
- La classe C regroupe des mutations neutres sans conséquence clinique.
- La classe D pour finir prend en compte des variants de signification clinique inconnue ou incertaine.

La seconde quant à elle permet de définir 6 classes de mutations selon le mode d'action: (Figure 9) (27)

- Classe 1 : il s'agit de mutations de non-sens, de micro-insertion ou délétions d'un nucléotide causé par l'apparition d'un codon stop. Parmi les mutations les plus fréquentes on retrouve : G542X et W1282X. Ceci entraine l'absence de protéine CFTR à la membrane apicale ainsi la protéine tronquée sera détruite au sein de la cellule.

- Classe 2 : elle contient la mutation la plus fréquente : F508del, une délétion d'une phénylalanine en position 508. Cette mutation empêche le repliement correct de la protéine par le manque au sein de celle-ci d'un acide-aminé indispensable. Cette conformation interfère avec la maturation et le criblage vers la membrane apicale. Il en résulte ainsi une dégradation prématurée via les protéines chaperonnes et donc l'absence de protéine CFTR à la membrane.

- Classe 3 : ici les mutations touchent les récepteurs de l'ATP présents sur la protéine CFTR. La protéine est capable de se fixer à la membrane apicale mais la fixation de l'ATP ne permet plus le changement de conformation de la protéine et donc de l'ouverture du canal chlore est rendu impossible

- Classe 4 : il s'agit de mutations de type faux sens qui diminuent le temps d'ouverture du canal chlore, ou qui modifient la sélectivité aux ions bien que la protéine CFTR soit correctement formée et localisée.

- Classe 5 : La protéine CFTR est normale et fonctionnelle mais son expression est quantitativement diminuée puisque les mutations entrainent un ARNm de CFTR instable. Ceci implique donc des quantités de protéines adressées à la membrane plus faibles.

- Classe 6 : La protéine CFTR est moins stable mais mature et localisée à la membrane plasmique. Elle est finalement rapidement internalisée et dégradée par le protéasome (23,25,28).

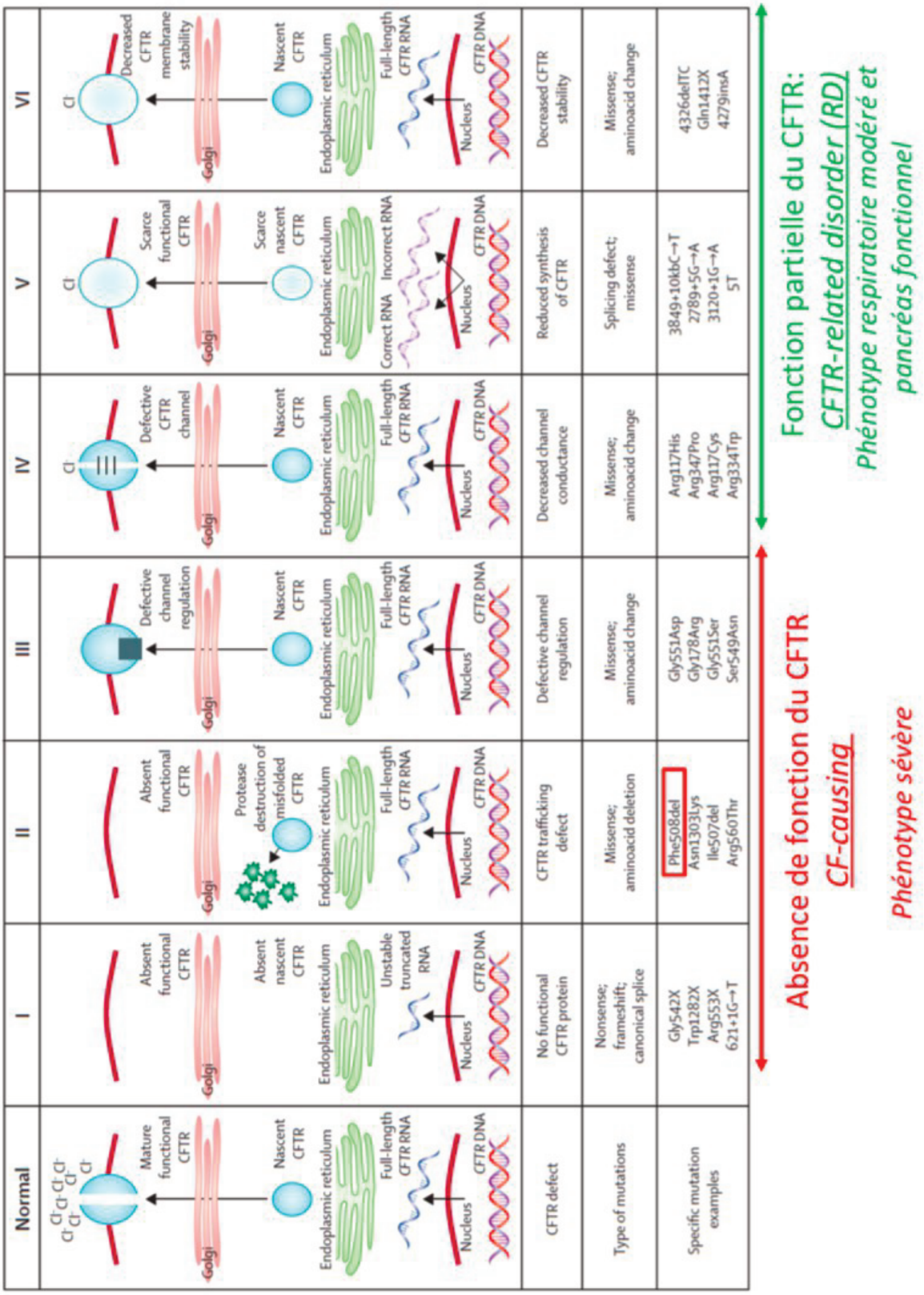


Figure 9 Classification des mutations du gène CFTR en fonction de leurs conséquences (27)

Les classes 1 à 3 sont celles qui représentent la classe A c'est à dire les « *CF causing* », les formes de mucoviscidose les plus graves. Les formes de 4 à 6 sont des formes moins graves puisque CFTR est fonctionnelle partiellement, on parle ici de classe B : « *CFTR related disorders* » (formes modérées ou tardives).

Lorsqu'une mutation sévère s'exprime sur chacun des deux allèles celle-ci conduit à des formes sévères et classiques de la maladie souvent accompagnées d'une insuffisance pancréatique exocrine. L'association de mutation modérée avec une sévère ou de deux modérées conduit à des phénotypes moins sévères.
Cependant pour deux patients porteurs des mêmes mutations, les profils cliniques peuvent être complètement différents. Chez deux individus monozygotes vivants dans le même environnement, des phénotypes différents peuvent être observés, ce qui met en évidence que l'environnement n'est pas le seul facteur jouant un rôle sur le phénotype de la maladie.
Il existe ce qu'on appelle des gènes modificateurs situés dans le locus externe de CFTR, il s'agit de variants génétiques ou des polymorphismes. Ceux-ci peuvent influencer la sévérité de la maladie en jouant un rôle protecteur ou un rôle délétère.

2.3.4 Transmission de la maladie

La mucoviscidose se transmet sur le mode autosomique récessif, cela signifie que seuls les patients porteurs de gêne muté sur chaque chromosome seront atteints. Pour que l'enfant soit atteint de mucoviscidose, le père et la mère doivent chacun transmettre un chromosome portant une mutation.
Dans le cas où un seul des deux parents ne possède pas de mutation, il n'y a donc pas de risque d'avoir un enfant atteint mais il pourra être porteur à son tour.

Si les parents sont des patients sains hétérozygotes (c'est à dire possédant un défaut génétique sur un allèle) le risque statistique pour chaque grossesse se définit ainsi :

- 1 chance sur 4 d'avoir un enfant indemne de la pathologie et non porteur,
- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant non atteint mais porteurs hétérozygote pour une des mutations et donc asymptomatiques (Figure10) (29).

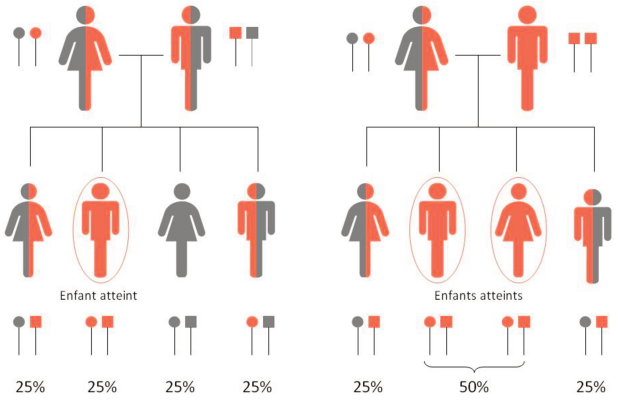


Figure 10 Schéma de transmission autosomique récessive (29)

2.4 Physiopathologie : atteinte multiviscérale

La mucoviscidose est une pathologie qui touche de nombreux organes. En effet, le canal CFTR étant ubiquitaire, on comprend dès lors que la pathologie aura une atteinte multiviscérale. D'autant plus, la variabilité d'expression du canal au sein des différents organes, ainsi que la diversité des mutations, donnent une hétérogénéité des signes cliniques. On note cependant, une prédominance des signes respiratoires, digestifs mais aussi une atteinte du foie et des canaux déférents (30–32).

2.4.1 Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est l'une des plus fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidoses. Cette atteinte entraine une mortalité importante dans la pathologie, elle est la cause du décès prématuré d'environ 95% des patients. En effet, elle signe la gravité et les tournants de la maladie.

2.4.1.1 Physiopathologie pulmonaire de la mucoviscidose

Les données actuelles suggèrent que les patients atteints de mucoviscidoses à la naissance ne sont ni infectés ni en phase d'inflammation. En quelques mois, avec les modifications du canal CFTR, la sortie d'ions chlorures est impossible ou diminuée à la surface des cellules épithéliales. On observe ainsi une diminution de la perméabilité aux ions chlorure et une absorption de sodium augmentée, ce qui provoque une déshydratation du mucus. Celui-ci s'épaissit et devient visqueux ce qui diminue la mobilité des cils. L'hyperviscosité amène à une stagnation du mucus dans les voies respiratoires favorisant donc les colonisations bactériennes et fongiques. Ceci s'expliquerait par la diminution de l'activité des peptides

antimicrobiens ainsi que des défensines. D'autant plus, un recrutement des cellules immunitaires telles que les polynucléaires neutrophiles, ayant pour rôle la lyse lors des infections et inflammations bronchiques vont induire une augmentation de la viscosité du mucus.

2.4.1.2 Signes cliniques

L'atteinte pulmonaire est peu spécifique, parmi les signes on retrouve :

- Une toux chronique qui pourra être sèche ou bien plus souvent grasse.
- Une gêne respiratoire, une respiration sifflante.
- Une diminution de la fonction respiratoire.
- Un encombrement bronchique.
- Une hyperactivité bronchique (sibilance et toux déclenchées par inhalation d'air froid, hyperventilation lors d'efforts.)

L'ensemble de ses signes cliniques sont retrouvés à hauteur de 80% chez les nourrissons dépistés. Ils vont s'accompagner d'obstruction bronchique, de trouble de ventilation, mais aussi de bronchites et bronchiolites plus fréquentes. Même si la pathologie respiratoire du nourrisson reste relativement peu différente de celles des nourrissons sains.
Chez l'adulte on retrouvera les mêmes signes cliniques, avec des épisodes de toux, quinteux ou non, et souvent récurrents. Ils pourront être accompagnés d'expectorations mucopurulentes (19,31,33–35).

2.4.1.3 Évolution des signes cliniques

L'évolution des symptômes respiratoires se fera par poussées au fil des années, elles se manifesteront par une augmentation de la toux, des expectorations spontanées ou induites par drainage bronchique actif. Ceci sera marqué par des sécrétions bronchiques plus épaisses et purulentes.
On pourra observer une diminution de la tolérance à l'effort, une asthénie, une dyspnée, des râles bronchiques diffus, des crépitants, une diminution de l'appétit accompagné ou non d'une perte de poids, et rarement de la fièvre.

L'évolution pathologique respiratoire sera surveillée sur des critères cliniques, bactériologiques, radiologiques et fonctionnels.
Un examen capital dans la mucoviscidose est l'examen cytobactériologique des crachats (ECBC) qui permet de mettre en évidence la contamination par des germes dans les crachats.
La réalisation d'imagerie n'est pas systématique lors des poussées. Même si la radiographie

pulmonaire est souvent suffisante, le scanner thoracique sera tout de même préféré pour des raisons de précision vis-à-vis des germes identifiés.

Les poussées seront dues aux germes communautaires, on retrouve trois germes principaux en fonction de l'âge :

- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa.*

D'autres germes moins fréquents sont également rencontrés tel que *Burkholderia capacia, Achromobacter xylosoxidans, Stenotrophomonas maltophila, Aspergillus fumigatus* ou les mycobactéries atypiques (*M. avium et M. abscessus*)(30,31,33).

2.4.1.4 Les complications

Une altération de l'état général va s'installer, elle sera marquée d'une asthénie, d'une perte de poids, une toux chronique, une dyspnée.

De nombreuses complications peuvent se développer telles que :

- Les hémoptysies,
- Une insuffisance respiratoire chronique avec obstruction bronchique,
- Le pneumothorax,
- Une aspergillose broncho-pulmonaire allergique,
- Les abcès pulmonaires et pleurésies purulentes,
- Une contamination par *Burkholderia cepacia,*
- Une hyperactivité bronchique…

Ces complications rendent compte de 90 à 95% des décès chez l'adulte (33).

2.4.2 Atteinte digestives (pancréas intestin grêle et syndrome obstruction intestinal distale)

2.4.2.1 Atteinte pancréatique

Il existe deux atteintes pour le pancréas. La première étant l'atteinte exocrine et la seconde l'endocrine.

L'insuffisance pancréatique exocrine est présente dès la naissance chez 90% des patients. Les mutations de CFTR sont responsables de l'hyperviscosité des sécrétions pancréatiques qui contribuent à l'obstruction des canaux pancréatiques, et la destruction du tissu acineux. Ceci induit la mise en place progressive d'une fibrose, ainsi qu'une involution

adipeuse. Sur le long terme les îlots de Langerhans sont détruits et on observe un dysfonctionnement spécifique des cellules β.
L'insuffisance de sécrétion en lipase, trypsine, chymotrypsine engendre un syndrome de maldigestion et malabsorption des graisse et protéines. Ceci se répercute sur l'État nutritionnel, mais aussi les carences en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles A, D, E, K. L'insuffisance pancréatique exocrine peut se manifester par des diarrhées graisseuses, des douleurs abdominales, un ballonnement, un prolapsus rectal et une dénutrition. Ce facteur peut exacerber l'infection pulmonaire, aboutissant à un cercle vicieux de malnutrition et d'infection.

Les manifestations pancréatiques endocrines se résument à une complication majeure de la mucoviscidose : le diabète. Il se développe assez tardivement, il apparait vers l'âge de 20 ans. Après 20 ans, le diabète touche un tiers des patients et la moitié après 30 ans. On constate qu'environ 10% des cas de mucoviscidose présente un diabète pour tout âge confondu. Le diabète de la mucoviscidose présente des similitudes avec le diabète de type I et le diabète de type II. Il évolue en deux phases, la première durant laquelle la sécrétion d'insuline est peu affectée et la seconde avec une progression vers une déficience sévère et nécessitant donc l'injection d'insuline.
Le diabète sera un marqueur de la sévérité de la maladie mais également un puissant facteur pronostique de décès précoce. Le diabète est associé à une aggravation de la fonction pulmonaire avec l'âge et une altération du statut nutritionnel (36,37).

2.4.2.2 Atteinte gastro -intestinale

La mucoviscidose peut se révéler avant la naissance par les images échographiques anormales du tube digestif, ou à la naissance avec l'iléus méconial c'est à dire l'absence de sécrétion du méconium dans les premiers jours de vie. Par la suite, les patients pourront présenter des troubles de la motilité intestinale telles que des diarrhées responsables d'une mauvaise prise de poids, et souvent liée à l'insuffisance pancréatique. Mais aussi des constipations chroniques, des reflux-gastro-œsophagien.

On observera plus souvent chez l'adulte, des syndromes d'obstruction intestinale distale, qui se manifesteront par des douleurs de la fosse iliaque droite, une distension abdominale. Également une maldigestion, des phénomènes de fermentation, une perte de poids voire une anorexie, des vomissements, une malabsorption des nutriments sont décrits (32,38–40).

2.4.2.3 Atteinte hépato-biliaire

Les mutations du *CFTR* au niveau des cellules épithéliales biliaires peuvent provoquer une hyperviscosité de la bile ainsi qu'une obstruction des canalicules biliaires. Les lésions, induites par l'obstruction, initialement en foyers progressent pour aboutir à une cirrhose biliaire multilobaire. Cette cirrhose expose à deux complications principales : l'hypertension portale avec l'hémorragie digestive mettant en jeu le pronostic vital et l'insuffisance hépatobiliaire survenant plus tardivement, responsables de varices œsophagienne ou gastrique. Il est donc nécessaire de réaliser une recherche de varices œsophagienne ou gastrique en cas de cirrhose ou signes cliniques le plus rapidement possible (37).

2.4.3 Atteinte ORL

La mucoviscidose peut atteindre la sphère Oto-Rhino-Laryngologie (ORL). Ces atteintes ne menacent pas le pronostic vital.

On retrouve souvent la sinusite caractérisée par une inflammation de la muqueuse des sinus. Si une obstruction survient et bloque l'écoulement du mucus, cela augmente le risque de surinfection. Or, dans la mucoviscidose le mucus se retrouve trop visqueux et déshydraté à cause des mutations du *CFTR*, l'épuration ciliaire est donc perturbée et ceci favorise la survenue d'infections au niveau des sinus d'où une augmentation des sinusites.

De plus, une autre atteinte au niveau de la sphère ORL est fréquente. Il s'agit de la polypose naso-sinusienne. Elle débute souvent dès l'enfance, et a une prévalence de 50% dans la population. Cette pathologie se manifeste par la présence de polypes (formation charnue de la muqueuse du nez ou des sinus qui donne une sensation de nez bouché, des épistaxis, des symptômes de sinusite)(41).

2.4.4 Génitales

La fertilité est diminuée aussi bien chez l'homme que chez la femme. La stérilité concerne environ 97% des hommes atteints de mucoviscidose, alors que pour la femme, la fertilité est généralement conservée. De plus on constate comme pour l'homme et pour la femme un retard de la puberté.

Les causes d'hypofertilité féminine sont dues à l'épaississement de la glaire cervicale empêchant le passage des spermatozoïdes au niveau du col utérin, mais aussi à des cycles anovulatoires, des anomalies de viscosité des sécrétions utérines.

Cependant les grossesses spontanées restent cependant fréquentes c'est pourquoi il faut proposer une contraception adaptée. Pour les hommes, on constate une absence bilatérale des canaux déférents presque constante et responsable d'une azoospermie obstructive.

De ce fait des techniques de procréation médicale assistée (PMA) ont été développées, et permettent le prélèvement de sperme épididymaire pour injection intracytoplasmique (ICSI) après induction d'ovulation et prélèvement d'ovocytes de la conjointe.
Même lors de procréation médicale assistée (PMA), l'état respiratoire et générale de la mère atteinte de mucoviscidose sont évalués afin de définir si la grossesse est envisageable. Pour terminer le conseil génétique est indispensable avant tout désir de grossesse (19,25,42,43).

2.4.5 Autres atteintes

On peut tout d'abord décrire une atteinte cutanée. En effet les patients ont un risque plus important de sécheresse cutanée et de déshydratation. De plus les carences nutritionnelles serait à l'origine d'irritation cutanée tel que des dermatites ou éruptions.

Une atteinte osseuse tel que des ostéopénies, des arthralgies, des arthrites, de l'ostéoporose s'expliquent par des troubles du capital osseux, un manque d'activité physique dû à l'état pulmonaire, les traitements, l'inflammation chronique...

Des manifestations cardiaques sont aussi décrites du fait d'une difficulté d'oxygénation des tissus. On retrouvera parmi les descriptions de l'hypertension artérielle pulmonaire, et des myocardiopathies non obstructives. Ces manifestations peuvent être la cause de mort subite (44–46).

2.5 Diagnostic

2.5.1 Conseil génétique

Le conseil génétique a pour objectif d'aider les patients et leurs proches à prendre connaissance du mode de transmission héréditaire de la mucoviscidose, le risque pour eux d'avoir un autre enfant étant atteint. Le conseil génétique permet d'éclairer les parents sur la décision de concevoir ou non un enfant. Il sera principalement à destination des parents dits à risques.
Parmi les parents « à risques » on retrouve :

- Les parents ayant déjà eu un enfant porteur de la maladie,
- Dont l'un des parents est atteint,
- Dont l'un des parents est hétérozygote,

- Dont l'un des parents est un proche parent d'un enfant atteint.

Lorsque deux parents sont porteurs d'au moins une copie du gène muté, c'est à dire lorsque le risque est supérieur à ¼, ou lorsque un membre d'une famille souffre de la pathologie, on proposera un diagnostic prénatal ou préimplantatoire (25,47).

2.5.2 Diagnostic préimplantatoire

Il est réalisé pour des parents rencontrant des difficultés de procréation. Ils sont donc soumis à des techniques de PMA tel que la fécondation in-vitro (FIV) mais aussi la technique *intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI).
Il consiste à faire une analyse génétique des embryons afin de rechercher des anomalies génétiques pouvant être responsable de maladie telle que la mucoviscidose. Enfin il permet la sélection et le transfert des embryons sains à la patiente (48,49).

2.5.3 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est réalisé par biopsie de villosités choriales à 12 semaines d'aménorrhée pour une étude de l'ADN fœtale avec recherche des mutations. S'il est impossible, une amniocentèse à 18 semaines d'aménorrhée peut être effectuée.

La technique de biopsie de trophoblaste ou prélèvement de villosité choriales amène à une ponction de tissu fœtale ce qui permet de rechercher directement sur l'ADN du fœtus toutes mutations plausibles. La technique d'amniocentèse, elle, entraine un dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique. Un taux effondré peut correspondre à la mucoviscidose contrairement à un taux normal qui écarte cette possibilité. Ces techniques sont associées à des risques élevés de fausses couches. Des recherches concernant des techniques non invasif sont en cours, ces nouvelles méthodes en développement permettraient de réduire ce risque (48–50).

Pour finir, un diagnostic anténatal pourra être proposé dans le cas où lors des échographies obstétricales de contrôle une anomalie du transit intestinale, telle qu'une obstruction digestive, est rencontrée. Celle-ci étant observé comme une masse abdominale hyperéchogène chez le fœtus lors de l'échographie. Il permet ainsi une interruption de grossesse si nécessaire (47).

2.5.4 Diagnostic néonatal

Le diagnostic néonatal a été mis en place en 2002. Il est rendu systématique au 3ème jour de vie. Il est donc réalisé à la maternité avec les tests suivants : la phénylcétonurie,

l'hypothyroïdie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, le déficit en MCAD (Medium-Chain-Acyl-CoA- Déshydrogénase) et aussi la drépanocytose.

2.5.4.1 Le dosage de la Trypsine immunoréactive (TIR) : (Figure 11)

C'est un marqueur sanguin d'une atteinte pancréatique. Le dosage se fait à partir d'une goutte de sang recueilli lors des premiers jours de vie et déposée sur buvard. Le dosage de la TIR n'est pas spécifique à la mucoviscidose. Son manque de spécificité induit que ce test soit donc couplé à des méthodes de recherches de biologie moléculaire si un consentement éclairé des familles est obtenu. Pour que des recherches de biologie moléculaire soit menées, il faut que le premier dosage de TIR soit supérieur ou égal à 55µg/L et que les deux autres dosages réalisés ont une moyenne supérieure ou égale à 65µg/L.

Les recherches de biologie moléculaire consistent à une étude des 30 mutations les plus fréquentes sur le génome.

Trois cas s'offre à nous (Figure 11) :

- Lorsqu'il y a deux mutations, les parents ainsi que le nouveau-né sont convoqués par un centre de ressource et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) afin de confirmer le diagnostic qui repose sur l'évaluation clinique associé à un test de sueur.
- Lorsqu'il y a une mutation, on doit réaliser le test de sueur.
- Lorsqu'il n'y a pas de mutation observée on réalise un dosage de TIR 21 jours après et si ce taux est inférieur à 40 µg/L alors on exclut le diagnostic de mucoviscidose s'il est supérieur à 40 µg/L on réalise un test de sueur (14,51–53).

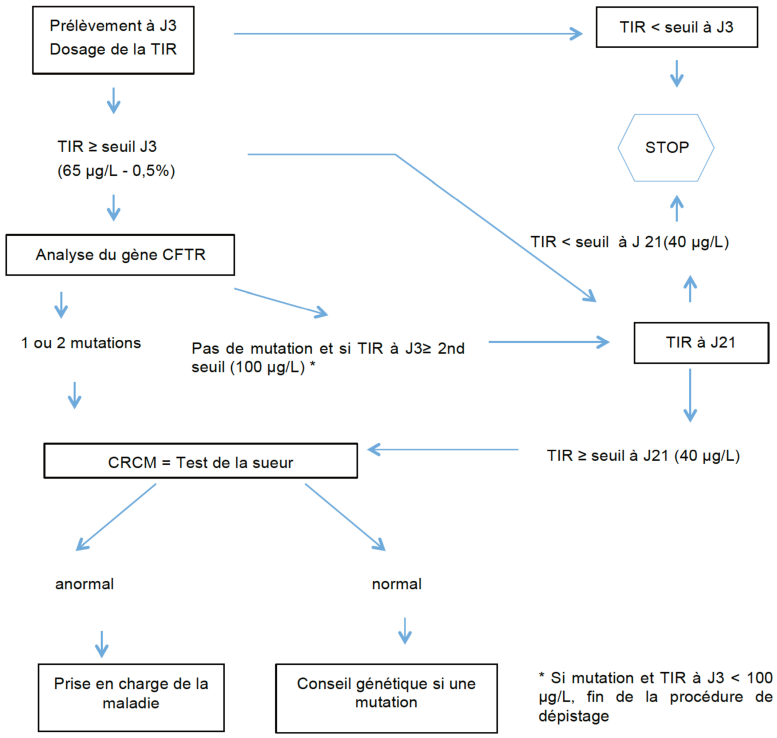


Figure 11 Algorithme de dépistage en France de la Mucoviscidose (51)

Le test à la sueur :

Ce test est effectué au CRCM. Il consiste en la simulation des glandes sudoripares par une technique d'iontophorèse à la pilocarpine, une molécule d'action cholinergique qui consiste à la pénétration de la pilocarpine dans la peau jusqu'aux glandes sudoripares, grâce à un courant de faible intensité. On récupère la sueur dans des cupules, et l'on dose les ions chlorures, ce qui permettra de confirmer ou non le diagnostic de la mucoviscidose. Le test est positif lorsque les taux dosés sont supérieurs à 60 mmol/L, si les taux sont inférieurs à 30mmol/L on se situe dans la normale. Cependant entre 30 et 60 mmol/L des test génétiques supplémentaires sont conseillés sous consentement éclairé des parents, ainsi qu'un second test de la sueur (54,55).

2.5.4.2 Différence de potentiel transépithéliale nasale

Lorsque le diagnostic n'est pas franc, il est possible de réaliser le test de différence de potentiel transépithéliale nasale dans un centre spécialisé. Ce test n'est pas un test de référence mais une aide au diagnostic. Il est basé sur des anomalies d'échanges ioniques. Au niveau de l'épithélium respiratoire, le transport d'ion crée une différence de potentiel qui est mesuré.

La mesure se fait grâce à deux électrodes, une qui est déposée au niveau de l'épiderme après une légère abrasion et la seconde au niveau des cellules épithéliales nasales. Lors d'une mutation de CFTR, cette valeur sera anormale vis-à-vis d'un sujet sain (53–56).

2.5.5 Diagnostic hors contexte néonatale

Avant la mise en place du dépistage systématique en 2002, des cas de mucoviscidose ont pu parfois être non diagnostiqués. Certaines personnes sujettes à des problèmes respiratoires récurrents ne sont diagnostiqués que tardivement.

Ces cas sont généralement découverts de façon fortuite, avec des signes cliniques isolés aggravés (problèmes respiratoires, digestifs ou infertilité) se manifestant dès l'adolescence. Le diagnostic sera donc basé sur le test de la sueur mais aussi la détection de mutation chez le patient ou encore la mesure de potentiel nasal transépithéliale (55).

2.5.6 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic doit être rapide juste après le résultat du test de la sueur. L'information doit être donné par un médecin du CRCM, le plus souvent par un médecin réfèrent qui pourra ensuite suivre l'enfant accompagné d'une infirmière coordinatrice et ou de la psychologue.

Elle comporte la description générale de la maladie ainsi que la prise en charge multidisciplinaire et l'information sur les contacts du CRCM. Le médecin devra utiliser un vocabulaire adapté, précis mais non trop médical pour ne pas effrayer les parents et/ou le patient. Le patients et/ou ses parents et l'équipe médicale pourront convenir par la suite d'autres rendez-vous pour d'autre précision et un suivi du patient (52,55,57,58).

3 Traitements

3.1 Traitements de l'atteinte respiratoire

Les CRCM assurent un suivi spécialisé des patients. Ils ont pour objectifs d'organiser le plus de soin à domicile. Les objectifs de la prise en charge thérapeutique des patients sont les suivants :

- Améliorer la fonction respiratoire, ralentir sa dégradation.
- Identifier, traiter et prévenir les colonisations bactériennes et les infections broncho-pulmonaires.
- Maintenir dans un état optimal l'état nutritionnel.
- Dépister et traiter les autres complications extra pulmonaire.
- Assurer la prise en charge psychologique.
- Améliorer la qualité de vie du patient.

La prise en charge des patients doit être multidisciplinaire, et repose sur une collaboration interprofessionnelle incluant le médecin hospitalier référent, le médecin traitant, l'infirmière à domicile, le kinésithérapeute, le psychologue, la diététicienne mais aussi le pharmacien (25).

Il faut noter qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la mucoviscidose, mais de nombreux progrès se sont développés. Ceci a permis d'allonger l'espérance de vie des patients notamment en améliorant leur qualité de vie.
Le traitement porte essentiellement sur la prise en charge des symptômes respiratoires, mais l'atteinte digestive et nutritionnelle ont également un aspect important (59).

3.1.1 Kinésithérapie

La kinésithérapie respiratoire fait partie du traitement de fond de la mucoviscidose. Elle a pour but de permettre la mobilisation et l'évacuation des sécrétions bronchiques. Mais aussi de favoriser le drainage bronchique pour reculer autant que possible l'apparition des complications bronchiques. Elle doit être réalisée dès que le diagnostic est posé même chez les patients peu ou pas symptomatiques.
Le nombre de séance varie en fonction de l'atteinte respiratoire, on aura plutôt une séance d'une vingtaine de minutes par jour en général. Mais en période d'exacerbation, le nombre de séances pourra s'élever à deux ou trois par jour.

De nombreuses techniques de kinésithérapie ont été décrites. Ces techniques visent à aider le patient à drainer ses bronches, améliorer le confort digestif via les massages abdominaux, améliorer la capacité pulmonaire et d'endurance.

Parmi ces techniques, on retrouve les techniques de désencombrement qui sont les seules techniques reconnues efficaces et recommandées. Parmi elles, on retrouve l'augmentation du flux expiratoire (AFE), le drainage autogène (DA), l'expiration lente prolongée (ELPr) et l'expiration lente totale à glotte ouverte en latérocubitus (ELTGOL). Leur choix doit être adapté en fonction de l'âge des patients, de la situation respiratoire, de son évolution, de leurs activités et de leur souhait d'autonomie.

Les techniques utilisées visent à amener de l'air derrière les sécrétions pour les mobiliser lors de l'expiration. Elles utilisent le contrôle du flux expiratoire. Elles pourront être passives ou actives.

La technique la plus utilisée à ce jour reste le drainage autogène. Elle consiste à transporter les sécrétions des petites bronches périphériques vers la trachée avec une vitesse suffisante. Elle comprend quatre étapes :

- Une inspiration suivie d'une pause
- L'expiration à bas volume pour décoller le mucus dans les petites bronches
- L'expiration à volume courant pour collecter le mucus
- Et une expiration à haut volume pour permettre l'évacuation.

La kinésithérapie respiratoire est essentielle dans la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose mais reste tout de même contraignante. C'est pourquoi il est important que l'entourage (les parents) participent aux soins et encourage le patient lui-même à réaliser ses soins et à devenir autonome. Une fois que celui-ci est autonome le kinésithérapeute prend le rôle de « coach ».

Une séance comprend trois temps : on débute par une fluidification du mucus, puis le désencombrement des voies aériennes supérieures et on finit avec le drainage bronchique qui aboutit à la toux mais surtout l'expectoration.

La fluidification est dépendante de l'hydratation, c'est pourquoi il est recommandé pour les patients mucoviscidose d'avoir un apport hydrique suffisant et plus important lorsqu'il fait chaud. Il existe aussi des traitements permettant la fluidification tel que la rhDnase (Pulmozyme®) ou encore le sérum salé hypertonique. De plus on préfère la pratique de kinésithérapie à distance des repas afin d'éviter les régurgitations.

Le désencombrement comprend l'hygiène des fosses nasales, le nettoyage des fosses nasales est utile pour l'enfant comme l'adulte, il peut être accompagné d'un lavage au sérum

physiologique. On retrouve aussi le drainage rhinopharyngé rétrograde correspondant au reniflement puis on procède au mouchage.

On réalise par la suite le drainage bronchique (une des techniques décrites ci-dessus) qui permet la toux et l'expectoration qui sera accompagné chez le tout petit (appui manuel du kinésithérapeute) ou laisser en autonomie chez les plus grands (crachat).

La séance peut être accompagnée d'instrument telle que :

- Le flutter® : appareil en forme de pipe, contenant une bille qui vibre quand elle est en mouvement par le souffle. Il permet un meilleur décollement du mucus.
- Le PEP Masque® : « pression expiratoire positive », il permet de créer une résistance lors de l'expiration empêchant ainsi la fermeture des bronches et donc favorisant l'évacuation du mucus.
- La spirométrie incitative : le patient visualise ses mouvements respiratoires et ceci l'incite à les maintenir.
- La ventilation non invasive : aide respiratoire via une machine qui délivre de l'air par un masque facial (60–63).

3.1.2 Les traitements médicamenteux

3.1.2.1 Dispositifs permettant l'administration locale des médicaments à visée respiratoire : aérosols inhalateurs et nébuliseurs

Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose sont causées par les infections et les réactions inflammatoires au niveau des bronches. Des techniques comme l'aérosolthérapie ou encore l'usage des nébuliseurs permettent l'application du médicament au plus proche de la zone ciblée. Elles présentent de nombreux avantages comme un effet rapide, une diminution des effets secondaires, une dose totale de médicament réduite mais plus concentrée localement. Il existe différents dispositifs pour la prise de traitement. On retrouve les aérosols pressurisés, les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs.

La technique d'inhalation influe sur le succès du traitement. C'est pourquoi une bonne éducation à la technique est importante :

- Être en position assise, bien droit.
- Une respiration régulière, uniquement par la bouche idéalement, calme sans inspiration brusque.

La nébulisation consiste à transformer un liquide en un nuage de fines particules en suspension. La taille des particules définit le lieu d'action du produit dans l'arbre bronchique.

Il en existe différents modèles :

- Le pneumatique
- L'ultrasonique
- Le tamis

Les nébuliseurs électroniques à tamis vibrants et les pneumatiques sont les deux principaux dans le traitement de la pathologie. Les ultrasoniques ne sont plus utilisés du fait de leur nombreuses incompatibilité avec les traitements.

Celui à tamis vibrant fonctionnent par vibrations d'un tamis au contact du liquide à nébuliser. Quand le courant électrique est en action l'élément circulaire crée un effet de « micro-pompe » ce qui projette la solution à travers le tamis.

Quant au pneumatique, il fonctionne grâce à un gaz comprimé. Il comporte dans une première partie une cuve dans laquelle on verse le liquide à nébuliser, un gicleur, un déflecteur servant à créer la nébulisation et un dispositif permettant l'inspiration et l'injection du liquide au niveau du gicleur, dans la seconde un compresseur ou une source de pression (64–67).

3.1.2.1.1 Les bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs participent à la prévention et au ralentissement de l'évolution des lésions pulmonaires. Mais aussi, ils améliorent la clairance mucociliare.

On constate que leurs usages augmentent avec l'âge et l'avancée de la pathologie. Ils permettent de limiter la gêne respiratoire due à une hyperactivité bronchique.

Les preuves de leur intérêt dans la prise en charge de la mucoviscidose sont peu nombreuses, il n'y a donc pas d'argument en faveur de la prescription systématique de ceux-ci. Les molécules que l'on retrouve sont les anticholinergiques et les bêta-2-mimétiques (68).

3.1.2.1.2 Les anticholinergiques

Leurs utilisations ne sont pas recommandées pour faute d'une efficacité démontrée mais aussi pour leur potentiel action délétère sur la rhéologie du mucus. Ils causent un épaississement et entrainent une diminution de la clairance muco-ciliaire (69,70).

3.1.2.1.3 Les béta-2-mimétiques

Les béta-2-mimétiques peuvent être utilisés dans 3 situations :

- Lors des périodes d'exacerbation, l'usage des béta-2-mimétiques de courte durée d'action en nébulisation permet d'améliorer l'état des patients.

- Au long cours lors des périodes de stabilité, on utilisera les béta2-mimétique de longue durée d'action.
- Avant le début de la séance de kinésithérapie ce qui permet d'améliorer le drainage bronchique, on aura recours aux béta-2-mimétique de courte durée d'action (69).

3.1.2.1.3.1 Les béta-2-mimétiques de courte durée d'action

Ils ont la capacité d'avoir une action rapide et brève, il s'agit des traitements de la crise d'asthme.

Le salbutamol est disponible en solution pour nébulisation, en aérosol doseur, en inhalateur de poudre sèche mais aussi en injectable. En cas d'exacerbation ou de crise, on recommande 1 à 2 bouffées de 100 µg, à renouveler si besoin mais sans jamais dépasser 15 bouffées par jour. En prévention de l'effort on recommande 1 à 2 bouffées 15 à 30 minutes avant l'effort. En nébulisation, le dosage du salbutamol dépendra de l'âge et du poids du patient, il ne sera réalisé qu'en présence de personnel médicale. La séance n'excède jamais les 20 minutes et l'on peut en réaliser au maximum quatre par jour. Pour les injections de salbutamol, elles ne peuvent se faire qu'en présence de personnel médical comme pour la nébulisation. Ce sont des injections en sous cutanés. Quelques effets indésirables tel que des tachycardies, des tremblements, des céphalées ou encore des palpitations peuvent survenir (71).

La terbutaline se trouve en solution pour inhalation par un nébuliseur, sous forme d'inhalateur de poudre sèche et sous forme d'ampoule injectable. Les indications sont semblables à celle du salbutamol, seules les posologies diffèrent. Les recommandations sont l'inhalation d'une bouffée de 500 µg à renouveler si besoin en cas de crise, ou exacerbation. Pour l'effort, 15 à 30 minutes avant celui-ci prendre une bouffée. La posologie maximale s'élève à 8 bouffées par jour. Les effets indésirables sont semblables à ceux cités précédemment (72).

3.1.2.1.3.2 Les Béta-2-mimétiques d'action longue

Ils ont une action retardée et de longue durée. Ils ne sont pas utilisés dans les périodes d'exacerbation, mais plutôt lors des périodes stables.

Il y a tout d'abord le formotérol. Il peut se présenter à la fois sous forme de poudre sèche mais aussi sous forme d'aérosol doseur. La posologie pour ce médicament est de 12 µg matin et soir pour toute personne de plus de 6 ans. La dose peut être augmentée à 24µg dans les cas sévères. Il ne faut jamais dépasser 4 inhalations par jour.

Les effets secondaires décrits sont les suivants : palpitation, tremblements, céphalées, tachycardie, réaction allergique (dû au lactose) (73).

Il y a aussi le salmétérol qui comme le formotérol se présente sous deux formes : en inhalateur de poudre sèche et en aérosol doseur. La posologie est la suivante : deux doses de 25 µg (aérosol doseur) ou une bouffée de 50 µg (inhalateur de poudre sèche) deux fois par jour chez le patient de plus de 4 ans. Les effets indésirables sont semblables à ceux du formotérol (74).

Des corticoïdes comme le budésonide, le béclométasone, le fluticasone peuvent être associés au béta-2 mimétiques cités précédemment. D'après les études, seul la présence d'un asthme concomitant permet leurs usages (69).

3.1.2.2 Les fluidifiants

Dans la mucoviscidose, les sécrétions bronchiques sont difficiles à évacuer, ainsi l'usage des fluidifiants permet de faciliter leur expectoration. Parmi les fluidifiants, on retrouve les mucolytiques comme la N-acétylcystéine qui diminue la viscosité et l'élasticité des sécrétions. Elle permet ainsi une amélioration du transport mucociliaire des expectorations. Il faut savoir que la N-acétylcystéine est déconseillé après 18h pour ces effets expectorants et qu'elle est contre indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans.

Chez les patients souffrant de mucoviscidose, l'accumulation dans les voies respiratoires de mucus contenant de forte concentration d'ADN extracellulaire issus des leucocytes altérés dus à l'infection entraine une stagnation des sécrétions visqueuses et purulentes. La molécule de désoxyribonucléase I recombinante humaine (rhDnase ou dornase alpha), produite par génie génétique a été commercialisée sous le nom de Pulmozyme®. Elle a pour but de fluidifier les sécrétions bronchiques par hydrolyse de l'ADN. En effet, la rhDNase clive cet ADN, et réduit la viscosité du mucus.
Elle est utilisée à raison d'une ampoule de 2,5 mg par jour en nébulisation dans un système nébuliseur pneumatique uniquement puisque les nébuliseurs ultrasoniques dégradent le produit. Elle est indiquée dans le traitement de l'encombrement bronchique pour améliorer la fonction respiratoire chez les plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose, dont la capacité vitale forcée est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue (75,76).

La solution saline hypertonique ou sérum salé hypertonique est un agent hydratant pour le mucus. Il diminue l'élasticité ainsi que la viscosité des sécrétions par augmentation de

l'hydratation du mucus via un appel d'eau osmotique. Il faut noter qu'il est efficace à court terme car l'épithélium restaure rapidement l'équilibre.
On observe une toux et des bronchospasmes, il est donc préférable d'avoir recours à un bronchodilatateur avant la séance. Il existe des spécialités dosées de 3 à 7%, quelques études supposeraient une meilleure tolérance et efficacité à des concentrations avoisinant 7% (75–77).

3.1.2.3 Antibiothérapie

Les infections pulmonaires dans la mucoviscidose sont sources de dégradation de la fonction pulmonaire. C'est pourquoi la prise en charge par antibiothérapie devient nécessaire. Ces infections sont dues à trois germes primordiaux : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aaeruginosa* pouvant être associé à d'autres germes déjà présents.

La posologie et la durée des traitements antibiotiques sont adaptées à la sensibilité des germes aux antibiotiques et aux caractéristiques pharmacocinétiques des sujets atteints de mucoviscidose. Le choix de l'antibiothérapie par le médecin sera guidé par la réalisation d'examen cytobactériologique des crachats (ECBC). Suite à celui-ci on réalisera un antibiogramme qui révèlera quel antibiotique utilisé.
Il faut savoir que chez le patient mucoviscidosiques l'espace de distribution est augmenté et que la demi-vie d'élimination est raccourcie, ceux-ci entrainent donc une augmentation des doses et un usage d'antibiotique à forte concentration. La posologie correspond rarement à l'AMM du produit. Ils peuvent être administrés par voie orale, inhalé ou encore par voie parentérale. Il faut noter une surveillance hépatique, rénale, auditive mais aussi d'une émergence de souches résistantes lors des traitements successifs ou au long cours (60,78).

3.1.2.3.1 Haemophilus influenzae

C'est un petit bacille à Gram négatif, il est souvent rencontré dans l'enfance en raison de complication à des bronchiolites à virus respiratoire syncitial (VRS). Il est généralement sensible aux béta-lactamines, aux fluoroquinolones, au cotrimoxazole, à la rifampicine aux tétracyclines et aux macrolides.
Son traitement consiste en une monothérapie d'amoxicilline pendant 15 jours. S'il est résistant on associe l'amoxicilline à de l'acide clavulanique pendant 15 jours ou on utilise une céphalosporine du type cefpodoxime.

La prise d'amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique est recommandée pendant la prise des repas du fait de ces effets indésirables (diarrhées, nausées, vomissements, candidose cutanéomuqueuse, allergies). Pour les céphalosporines, elles sont à prendre au cours des repas même si elles sont mieux tolérées que les pénicillines au niveau digestif (60,78,79).

En effet, les infections pulmonaires seront marquées jusque l'âge de 5 ans par *H.influenzae,* dès l'âge de 6 ans on retrouvera *S.aureus*. Ces germes sont facilement retrouvés dans l'environnement puisqu'ils sont ubiquitaires.

3.1.2.3.2 Staphylococcus aureus

C'est une bactérie cocci à Gram positif en amas ou en grappe de raisin. Il est souvent retrouvé dès l'âge de 6 ans. Lors des épisodes d'exacerbation, le traitement du germe dépendra de la sensibilité ou non de la souche à la méthiciline. On détermine si le germe est un SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline ou un SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthiciline.

3.1.2.3.2.1 *Staphylococcus aureus* Sensibles à la Méthicilline (SASM)

Les SASM sont sensibles à de nombreux antibiotiques. Le plus souvent le traitement repose sur une association amoxicilline, acide clavulanique, acide fusidique par voie orale pendant deux semaines. En cas d'allergie, on propose alors l'association rifampicine, acide fusidique mais jamais en monothérapie puisqu'on augmente le risque de développer des résistances. Il est possible d'avoir recours au cotrimoxazole, au linézolide ou encore à la ciprofloxacine.

L'acide fusidique fait partie de la famille des fusidanines. L'administration peut se faire par voie orale ou par voie intraveineuse même si la voie orale est mieux tolérée. Il est nécessaire de réaliser une surveillance hépatique.

La rifampicine est un antituberculeux, anti lépreux, actif sur les staphylocoques. Ce médicament provoque une coloration orangée des urines, des selles, des larmes ; il faut donc en informer le patient. De plus il nécessite une surveillance hépatique ainsi qu'hématologique.

En cas d'exacerbation sévère, ou en cas d'échec d'antibiothérapie par voie orale, il est possible de passer par la voie intraveineuse.

En figure 12 et 13, on retrouve les principaux antibiotiques utilisés en fonction du mode d'administration (69).

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

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

Figure 12 Principaux antibiotiques anti staphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose (70)

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

Figure 13 Principaux antibiotiques anti staphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose (70)

3.1.2.3.2.2 *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méthicilline (SARM)

En première intention, il est recommandé d'utiliser la bithérapie pristinamycine-rifampicine. Il est possible d'associer la rifampicine à l'acide fusidique ou encore au cotrimoxazole. Les principaux effets indésirables sont les suivants : nausées, diarrhée, trouble gastrique, sensation de ballonnement.

Il existe des alternatives en cas d'allergie ou de résistance tel que les glycopeptides comme la vancomycine ou encore les teicoplanine, mais aussi les oxazolidinones comme le linézolide utilisable uniquement à partir de 18 ans.
Il faut savoir que la vancomycine et le linézolide sont réservés à l'usage hospitalier, alors que la teicoplanine est utilisé en tant qu'antibiotique hospitalier mais inscrits sur la liste des rétrocessions (60,69,78–80).

3.1.2.3.3 Pseudomonas aeruginosa

C'est un bacille à Gram négatif qui possède une forte capacité à accumuler des mécanismes de résistances aux antibiotiques. C'est pourquoi bien souvent il marque le tournant évolutif péjoratif de la maladie. Il atteint sa fréquence la plus élevée vers l'âge de 30 ans.
Sa pénétration dans l'organisme suit le schéma suivant : primo-infection, colonisation intermittente et l'infection chronique.

3.1.2.3.3.1 La primo-colonisation

En fonction du stade de colonisation de *P.aeruginosa* la prise en charge par antibiothérapie ne sera pas la même. Des mesures d'hygiène sont importantes à instaurer afin de retarder la primo-colonisation.

Lors de la primo-colonisation, dès l'apparition de *P.aeruginosa,* ou lors des infections intermittentes on recommande l'utilisation d'une antibiothérapie en association pour limiter l'apparition de résistances. On préconise un traitement associant deux antibiotiques bactéricides : un aminoside et une béta-lactamines, pendant 14 à 21 jours par voie intraveineuse, suivi ou non d'aérosol à la collistine ou tobramycine pendant 3 à 6 mois. Les béta-lactamines sont prescrites en 3 ou 4 injections par jour ou en perfusion continue. La ceftazidime, une céphalosporine de troisième génération appartenant à la famille des béta-lactamine, a une bonne tolérance veineuse et des résultats cliniques satisfaisants. L'aminoside le plus utilisé est la tobramycine. Il est administré en une seule prise journalière par voie intraveineuse pour réduire sa toxicité. Étant néphrotoxique et ototoxique, une surveillance rénale et auditive est nécessaire.
L'aérosolthérapie est à réaliser à raison d'une ampoule deux fois par jour en nébulisation.
Il est possible d'avoir recourir à d'autre béta-lactamines telles que la pipéracilline associé au tazobactam, une carboxypénicilline, ou la ticarcilline mais aussi des pénèmes comme le méropénem, ou l'imipénème. Il existe un protocole danois en 3 étapes qui n'est pas validé mais qui donne des résultats positifs et propose ainsi une alternative de traitement :

- La première étape consiste en une association de ciprofloxacine per os à raison de 30 mg/kg/j en deux prises et d'aérosols de colistine à raison d'un million d'unité deux fois par jour pendant 21 jours.
- La deuxième étape : si *P.aeruginosa* est isolé plus d'une fois en 6 mois, on associe alors pendant 21 jours de la ciprofloxacine per os à la même dose et des aérosols de colistine (deux millions d'unités trois fois par jour)
- La dernière étape : si *P.aeruginosa* est isolé pour la troisième fois dans les 6 mois on associe alors cette fois pendant 3 mois de la ciprofloxacine per os à la même dose et des aérosols de colistine (deux millions d'unités trois fois par jour).

La ciprofloxacine appartient à la famille des fluoroquinolones, l'administration se fait au cours des repas. Les fluoroquinolones sont normalement bien tolérées mais peuvent entrainer des troubles tendineux et sont photosensibilisantes.

3.1.2.3.3.2 La colonisation chronique

La colonisation chronique se caractérise par la présence de P.aeruginosa pendant six mois sur trois ECBC successifs à au moins un mois d'intervalle. La prise en charge par une antibiothérapie a pour but de diminuer l'inoculum bactérien, d'espacer les exacerbations mais aussi de ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire. Le traitement débute par la prise en charge des exacerbations. Il se fait par voie intraveineuse. Le choix de l'antibiotique est fonction du dernier antibiogramme réalisé mais aussi des réponses thérapeutiques antérieures. Il existe une chronologie d'utilisation des béta-lactamines qui est la suivante : on débute par les carboxypénicillines, puis les uréidopénicillines, les céphalosporines puis les pénèmes. On recommande une bithérapie afin de limiter l'émergence des souches résistantes. On favorise l'association d'une béta-lactamine et de la tobramycine pendant au moins 14 jours. S'il s'agit d'une souche multi-résistante, il faut procéder à trithérapie qui correspond à la bithérapie citée auparavant associé à la ciprofloxacine per os (30mg/kg/j en deux prises). Dans cette situation, la colistine en IV reste une solution possible. Pendant cette cure l'aérosolthérapie n'est pas recommandée. Le traitement d'entretien, lui, comprend l'utilisation d'antibiotiques par voie inhalée. Il s'agit de cure de 28 jours de tobramycine puis 28 jours d'arrêt.Il se met en place à partir de l'âge de 6 ans avec une posologie de 300 mg deux fois par jour. Ces cures peuvent être réalisé pendant 96 semaines.

3.1.2.3.3.3 Conduite à tenir en cas d'exacerbation

Tout signes d'aggravation clinique ou fonctionnelle même minime doit faire recourir à un traitement par voie intraveineuse. Les cures trimestrielles d'antibiotiques par voie intraveineuse gardent une place dans le traitement des personnes rencontrant des difficultés d'observance. Ou encore ceux étant stabilisés par les cures d'intraveineuses répétées.
Il est possible d'avoir recours en intercure à la ciprofloxacine per os. Les macrolides dont l'azithromycine sont une alternative au traitement du *P.aeruginosa puisqu'ils* agissent sur les facteurs de virulence de *P.aeruginosa*. Ils ont une activité anti-inflammatoires et une action sur CFTR. La poursuite du traitement par les macrolides doit être réévaluée au bout de trois mois (60,69,78–80).

3.1.2.4 Antifongiques

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une réaction produite suite à l'inhalation des spores d'*Aspergillus Fumigatus* qui est un champignon ubiquitaire à spores très volatiles. Ces spores viennent coloniser les voies respiratoires de certains patients atteint de mucoviscidose. On estime que 50% des patients mucoviscidosiques adultes ont une colonisation chronique de *Aspergillus fumigatus* et que 5 à 15% vont développer une aspergillose broncho-pulmonaire allergique.
Un patient atteint d'ABPA présentera comme signes cliniques une toux, une respiration sifflante, parfois une fièvre. La prise en charge consiste en l'administration d'antifongiques afin de limiter la prolifération du champignon ainsi que sa charge antigénique. Les antifongiques communément utilisés par voie orale sont l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et l'amphotéricine B. L'itraconazole est majoritairement utilisé en association avec les corticoïdes comme la prednisone et la prednisolone.

L'itraconzaole (Sporanox®), le voriconazole (Vfrend®) et le posaconazole (Noxafil®) sont des antifongiques triazolés. Ils inhibent le cytochrome 3A4 qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. C'est pourquoi les associations entre antifongiques azolés et tout autre médicament doit être surveillé puisqu'il y a un risque de surdosage par accumulation du médicament non métabolisé ou encore inefficacité de celui-ci par l'absence de son métabolite actif. Les effets indésirables des antifongiques azolés sont : les nausées, céphalées, douleur abdominales, hypokaliémie, élévation des transaminases. Pour être dispensé, les trois médicaments doivent être sur une prescription hospitalière.

L'itraconzaole est l'antifongique de référence dans le traitement de l'ABPA. Il est utilisé en deux prise par jour à dose de 5 mg/kg/j jusque 400 mg/j. Il peut être retrouvé sous la forme

de suspension buvable ou encore en gélules. Il nécessite une surveillance hépatique bien qu'il soit le mieux tolérés parmi les cités.

Le voriconazole est le triazolé de référence dans l'aspergillose invasive puisqu'il présente une meilleure absorption que l'itraconazole. Il est retrouvé en comprimés, en perfusion mais aussi en suspension buvable. Il entraine d'autre effets indésirables que ceux précédemment cités tel que des troubles hématologiques (pancytopénie, thrombopénie, leucopénie ou anémie isolée), des réactions allergiques, des troubles visuels, une insuffisance hépatique, troubles rénaux, une photosensibilisation. Lors de la prise du traitement il faut donc éviter toute exposition solaire, être vigilant aux associations avec d'autres médicaments phototoxiques, et réaliser une surveillance hématologique, hépatique, et rénale.

Le posaconazole est à usage exclusif chez une population de plus de 40 kg, il existe trois formes disponibles (suspension buvable, solution pour perfusion, comprimés). Son administration se fait lors des repas. Comme le voriconazole il nécessite une surveillance hépatique, rénale et hématologique.

L'amphotéricine B fait partie de la famille des macrolides polyènes. Il est utilisé sous sa forme nébulisée dans le traitement de l'ABPA, même si son efficacité n'a jamais été réellement démontrée (81–89).

3.1.2.5 Corticothérapie

La corticothérapie par voie orale a une activité démontrée dans la mucoviscidose. On a recours à ce type de traitement dans deux situations :

- Lors d'une aspergillose broncho-pulmonaire immuno-allergique (ABPA)
- Lors des exacerbations bronchiques sur courte période.

On constate une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution de la fréquence des épisodes des exacerbations. La dose recommandée est de 1 à 2 mg/kg/j pour une durée n'excédant pas deux semaines. Des effets délétères ont été rapportés tels qu'une répercussion sur la croissance staturale, des cas d'ostéoporose, des fractures spontanées, des cas de cataractes, un métabolisme glucidique perturbé, une émergence d'infection à *P.aeruginosa*.

La corticothérapie inhalée est fréquemment prescrite chez les patients atteints de mucoviscidose sans qu'un bénéfice sur l'inflammation bronchique et la fonction respiratoire ne soit établi (69,90).

3.1.2.6 Anti-inflammatoire

L'atteinte broncho-pulmonaire est due à une hyperviscosité du mucus qui entraine une altération de la clairance mucocilliaire, où viennent s'ajouter une infection bronchique et une inflammation majeure.

Dans la mucoviscidose l'ibuprofène est fréquemment prescrit. Il s'agit d'un anti inflammatoire non stéroïdien. Cette classe aurait la capacité d'inhiber l'activation, l'adhésion et la dégranulation des polynucléaires neutrophiles, la synthèse et la libération de leucotriène, des cytokines et des prostaglandines. Et permettrait ainsi un effet bénéfique sur le déclin de la fonction respiratoire et une prise en charge de l'inflammation sans entrainer les effets indésirables provoqués par la corticothérapie. Il faut cependant rester vigilant sur les complications digestives probable (hémorragie, douleurs abdominales)(90,91).

3.1.2.7 Prise en charge de l'hémoptysie

L'hémoptysie se manifeste lors d'une exacerbation, elle se définie par l'expectoration de sang provenant des voies aériennes sous-glottiques, à la suite d'une toux. C'est une complication fréquente de la mucoviscidose. Elles peuvent être récidivantes, et entrainent donc une accélération du déclin de la fonction respiratoire, ainsi qu'une majoration du risque de décès, et le recours à la transplantation pulmonaire.

Les recommandations internationales recommandent une hospitalisation en cas d'hémoptysie de moyenne ou grande abondance (> 5-10 mL) associé à une antibiothérapie.

Si le patient présente une fonction respiratoire abaissée et une hémoptysie massive ou de moyenne abondance alors le traitement de première intention correspond à l'artério-embolisation bronchique (AEB). En cas d'impossibilité de réalisation de l'AEB, un traitement médical de vasoconstriction est envisagé en attendant l'AEB(89,92).

3.1.2.8 Oxygénothérapie

L'évolution de la pathologie entraine une dégradation de la fonction respiratoire, qui peut être à l'origine d'une hypoxie (diminution de la quantité d'oxygène dans le sang), mais aussi d'une hypoventilation alvéolaire (baisse des échanges gazeux). Dans ce cas de figure, on recommande l'usage de l'oxygénothérapie. Elle intervient dans les phases de décompensation respiratoire et d'insuffisance respiratoire. On distingue l'oxygénothérapie dite transitoire ou à court terme (<15h/j) et celle de longue durée (>15h/j).

L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée dans les cas suivants :

- PaO2 (pression partielle en oxygène) ≤ 55mm/Hg ou SaO2 (saturation artérielle en oxygène) ≤ 90 mm/Hg sous air ambiant
- Désaturation artérielle nocturne (SaO2 ≤ 90% pendant plus de 10% de la durée d'enregistrement)
- Hypoxémie de repos < 60mmHg avec hypertension artérielle pulmonaire.

Une oxygénothérapie transitoire ou dite aussi de déambulation peut être indiquée en cas d'exacerbation lors d'une désaturation à l'effort (SaO2 <85%).

Il existe différentes sources d'oxygène pour permettre l'oxygénothérapie à domicile tel que : (Figure 14)

- Le concentrateur d'oxygène également nommé extracteur d'oxygène, il concentre l'oxygène à partir de l'air ambiant.
- L'oxygène liquide (en cuve), il est composé d'une cuve fixe et d'un réservoir portable d'oxygène. La délivrance de l'oxygène peut se faire en continu ou en mode pulsé grâce au réservoir.
- L'oxygène gazeux (en bouteille), il est généralement utilisé en parallèle du concentrateur afin de permettre une déambulation, il s'agit d'une source de secours.

Ces dispositifs seront accompagnés d'une interface qui se présente soit sous la forme d'un masque soit sous la forme de lunettes. Les lunettes permettent la délivrance d'oxygène via deux embouts. Le masque, lui peut recouvrir à la fois le nez et la bouche ou uniquement le nez. (Figure 15). Cependant la délivrance d'oxygène peut entrainer une sécheresse des muqueuses, pour limiter cette sécheresse il est possible d'avoir recours à des pâtes d'eau. On peut également ajouter un humidificateur pour palier à l'assèchement des voies aériennes du patient. Il doit être positionner à la sortie d'oxygène de l'appareil afin de rendre le flux humide. Cependant il faut être vigilant au risque de contamination, c'est pourquoi il est important de changer l'eau de l'humidificateur toutes les 48 heures. Le tout sera relié par une tubulure, c'est un tuyau qui ne doit pas excéder 15 mètres pour éviter la diminution du débit (60,89,93–95).

Figure 14 Différentes sources d'oxygène pour une administration à domicile(96)

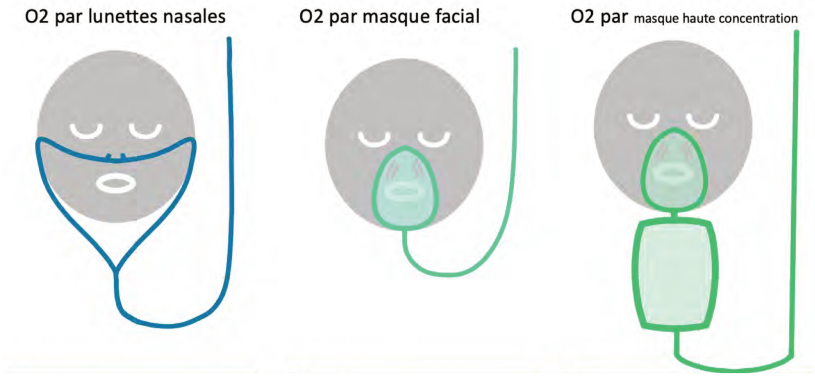


Figure 15 Les différentes interfaces permettant la délivrance d'oxygène(96)

3.1.2.9 Greffe

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la pathologie, mais les progrès médicaux ont permis d'augmenter l'espérance de vie des patients. Cependant l'aggravation de la fonction respiratoire, les colonisations bactériennes, les exacerbations répétées, l'apparition de bronchectasies entrainent dans le temps des altérations de la fonction pulmonaire dont la seule issue possible reste la transplantation pulmonaire. En effet la transplantation pulmonaire fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance respiratoire terminale comprenant la mucoviscidose. Elle a pour objectifs l'augmentation de la survie et l'amélioration de la qualité de vie.

La transplantation pulmonaire comprend trois étapes :

- La première consiste en la sélection des malades en recherchant des contre-indications absolues, et en évaluant des contre-indications relatives.
- La seconde étape correspond à l'inscription sur liste d'attente, il est important pour cette étape de bien connaitre les facteurs de risque de décès propre à la pathologie.

- La dernière est celle du choix du type d'intervention chirurgicale : les indications de transplantation cardio-pulmonaire, mono-pulmonaire, bi-pulmonaire.

En France la mucoviscidose est la première indication de transplantation, alors qu'elle apparait en troisième position au niveau international. On note une médiane de survie à 7,8 ans en post-transplantation et 11,1 ans pour les personnes ayant survécu au-delà de la première année. Il s'agit de la pathologie ayant le meilleur bénéfice de survie. On remarque que le résultat fonctionnel des transplantions est souvent excellent dans les premiers mois, voire les premières années. Cependant avec le temps des complications peuvent survenir, c'est pourquoi il faut être d'autant plus vigilant. Parmi les complications, il y a celles liées à la greffe et les autres.

Dans les complications liées à la transplantation on retrouve :

- La défaillance primaire du greffon,
- Les complications infectieuses (bactériennes, fongiques et virales),
- Le rejet aigu et le rejet chronique,
- Les complications bronchiques et développement de cancer (97–100).

3.2 Traitements de l'atteinte digestive et dénutrition

3.2.1 Traitements des troubles pancréatiques : Diabète et insuffisance pancréatique exocrine

Le développement d'un diabète chez le patient atteint de mucoviscidose s'associe à une maladie pulmonaire plus sévère, des surinfections plus fréquentes, une dénutrition et à une augmentation de la mortalité. En effet, le métabolisme du glucose est influencé par des facteurs spécifiques à la mucoviscidose tels que l'infection aigüe ou chronique, l'hyper catabolisme, la dénutrition, certains traitements tels que les corticoïdes, la malabsorption ou encore des troubles hépatiques. Le diabète de la mucoviscidose est souvent asymptomatique, et se présente en phase silencieuse. Il peut se manifester par l'apparition de symptôme polyuro-polydipsique associé à un amaigrissement. C'est pourquoi le diagnostic repose sur la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale.

Le traitement du diabète de la mucoviscidose a pour objectifs :

- Le contrôle de l'hyperglycémie pour réduire les complications aigues et chroniques,
- Le maintien du statut nutritionnel optimal,
- La flexibilité des traitements pour cause des traitements déjà présents et contraignants de la mucoviscidose.

L'usage des antidiabétiques oraux reste discuté, peu d'entre eux ont démontré une réelle efficacité, et les biguanides ne sont pas indiquées du fait de leurs effets indésirables.

L'insulinothérapie reste le traitement de choix puisqu'une amélioration significative des paramètres respiratoires et nutritionnels est constatée six mois après sa mise en place. Cette thérapie doit être associé à des règles hygiéno-diététiques et des recommandations diététiques tels qu'un apport calorique de 120 à 150% des besoins théoriques avec 40% de lipides et de glucides et 20% de protides (101).

L'insuffisance pancréatique exocrine est présente chez environ 90% des patients atteints de mucoviscidose. Elle résulte d'un volume de sécrétions pancréatiques diminuées. Elle entraine une mauvaise absorption des aliments et donc cause une dénutrition. Sa prise en charge repose sur l'administration d'enzymes pancréatiques composés de lipases (digèrent les graisses), protéases (digèrent les protéines) et amylases (digèrent les sucres complexes), indispensable à la digestion. Ainsi que l'administration de vitamines liposolubles (38,102,103). Les doses recommandées d'unité de lipase (UL) par repas pour une alimentation normale sont décrites dans le tableau ci-dessous (Figure 16).

Patient	**Posologie d'extraits pancréatiques**	**Dose maximale**
Nourrisson	2 000 à 4 000 UL/120 mL de lait	
Enfant	1 000 UL/kg/repas 500 UL/kg/collation	100 000 UL/ jour
Adolescent et adulte	50 000 à 75 000 UL/ repas 25 000 UL/ collation	250 000 UL/ jour

Figure 16 Posologie recommandée d'unité de lipases pour une alimentation normale(104).

Les spécialités d'enzymes pancréatiques sur le marché sont Créon® disponibles sous quatre dosages (5000, 10000, 25000 et 35000 UL) ainsi qu'Eurobiol® qui dispose de trois dosages (12500,25000 et 40000 UL). Ces spécialités se présentent sous la forme de gélules gastro-résistantes empêchant ainsi leur dégradation par le contenue gastrique. Elles sont obtenues à partir de poudre de pancréas d'origine porcine. Elles doivent être prise en début de repas. Les gélules peuvent être ouvertes mais les granules qu'elles contiennent ne doivent ni être croquées, ni mise en biberon. Pour les personnes rencontrant des difficultés de déglutition, les granules peuvent être ajoutées à une nourriture semi-liquide avec un pH acide (<5,5) tel que la compote de pommes, du yaourt, jus d'ananas, jus d'orange…

Parmi les effets indésirables rencontrés, on note essentiellement des complications digestives tels que des douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipations, diarrhées.(105–107).

En plus de l'apport d'extraits pancréatiques, une supplémentation en vitamines liposolubles est essentielle chez le patient en insuffisance pancréatique. Les vitamines concernées sont les vitamines A, D, E et K. Les vitamines A, D et E sont généralement proposées à une posologie double de la posologie usuelle. Quant à la vitamine K, elle n'est proposée que lors de la première année de vie ou lors d'antibiothérapie prolongée. Les recommandations concernant la vitamine A sont de 5000 à 10 000 UI/j, pour la vitamine D de 400 à 800 UI/j, pour la E de 500 UI/j. Pour la vitamine K, la dose recommandée est de 5mg une à deux fois par semaine lors de la première année de vie ou à la suite d'une antibiothérapie (104).

3.2.2 Trouble hépatobiliaire

L'atteinte hépatique de la mucoviscidose entraine un risque de cirrhose multilobaire. Il s'agit de la troisième cause de mortalité au cours de la mucoviscidose. Elle peut se présenter sous différents aspects : stéatose, cirrhose biliaire focale, cholangite sclérosante, cirrhose multilobaire.

La prise en charge consiste en l'administration d'acide ursodésoxycholique en palliant les doses. On débute par une de 13 à 14 mg/kg/j et on augmente par pallier jusqu'à 30 mg/kg/j selon l'atteinte hépatique, en deux ou trois prises par jour d'un comprimé par voie orale. Il s'agit d'un acide biliaire naturel qui exerce un effet sur la circulation entérohépatique des acides biliaires en augmentant leur sécrétion, en inhibant leur réabsorption active par l'intestin. Il maintient le cholestérol biliaire sous forme soluble. Il diminue la prolifération des canaux biliaires et stoppe la progression de l'atteinte histologique. Il empêche même les modifications hépatobiliaires si la prise en charge se fait précocement dans la maladie. Peu d'effets indésirables sont retrouvés avec ce traitement, il est possible de présenter des selles pâteuses, une diarrhée, plus rarement des calculs biliaires, des douleurs de l'hypocondre droit, une augmentation des marqueurs hépatiques (103,108–110).

3.2.3 Syndrome d'occlusion intestinale distale

Le syndrome d'occlusion intestinale distale correspond à l'impaction de selles et mucus au niveau iléo-caecal. La prise en charge de cette obstruction associe des laxatifs osmotiques à base de polyéthylène-glycol (PEG) ou de gastrografine® ; une hydratation abondante, des

lavements rétrogradés à la gastrografine®, voire une perfusion ou la pose de sonde nasogastrique. La posologie recommandée pour les laxatifs osmotiques s'étend de 20 à 40 mg/kg/j par voir orale en une ou deux prises par jour. Concernant la gastrografine® la posologie dépend de l'âge du patient et du type d'usage. Les effets indésirables rencontrés sont d'ordre allergiques type prurit, érythème, urticaire mais aussi digestif comme nausées, vomissements, douleurs abdominales (103,111–113).

3.2.4 Traitement des reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien est fréquent mais souvent négligé. Le traitement repose sur l'utilisation d'anti sécrétoire gastrique comme les inhibiteurs de pompes à protons (IPPs). Le seul traitement réellement efficace est la chirurgie anti-reflux. Parmi les IPPS on retrouve : l'oméprazole, le rabéprazole, le pantoprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole. La dose recommandée est de 20 à 40 mg par jour en une ou deux prises. La durée du traitement s'étend souvent pendant 8 semaines, mais bien souvent ils sont prolongés sur de longue période.

Quelques effets indésirables sont rencontrés comme : les céphalées, nausées, douleurs abdominales, constipation, vomissement, flatulence.

Au traitement sont associées des règles hygiéno-diététiques : éviter les repas trop riches, gras, trop épicés, trop chaud, juste avant le coucher, limiter la consommation de boisson gazeuses, de thé, de café, desserrer la ceinture ou le pantalon au moment des repas, ne pas s'allonger immédiatement après le repas …(103,114).

3.2.5 Nutrition et corrections des troubles nutritionnels

La prise en charge nutritionnelle doit être mise en place devant toute dénutrition ou toute aggravation de l'état nutritionnel, et d'autant plus chez le patient atteint de mucoviscidose, puisque celle-ci peut avoir des conséquences sur la fonction respiratoire. La prise en charge diffère selon le fait qu'il existe ou non une situation de dénutrition ou un risque de dénutrition. Elle repose sur la correction de l'insuffisance pancréatique (évoqué ci- dessus), le contrôle des apports nutritionnels et des supplémentations spécifiques.

Chez le nourrisson, on recommande l'allaitement dès qu'il est possible, sinon on utilisera des formules lactées classiques pour le nourrisson, associé à des extraits pancréatiques.

Chez l'enfant comme l'adulte, les apports doivent être supérieurs aux apports recommandés, ils sont estimés à 110 à 120% des apports journaliers. Ils comprennent une

supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E et K), une supplémentation en oligoéléments, en eau, et en sodium. Il est possible de prescrire des préparations hypercaloriques appelées suppléments nutritionnels oraux. Ils sont disponibles en pharmacie et remboursées par la sécurité sociale. Si elle ne suffit pas, il faut passer à une assistance nutritionnelle, qui est le plus souvent une nutrition entérale nocturne à débit constant. Elle peut se faire soit par sonde nasogastrique soit par gastrostomie si elle est déjà posée.

Le mélange nutritif se compose soit d'une formule semi-élémentaire composée de :

- Peptide d'absorption (pour les protéines),
- De dextrine maltose (pour les glucides),
- D'huiles végétales essentiellement composées de triglycérides à chaine moyenne (pour les lipides).

Soit d'une formule polymérique :

- Protéine de lait ou de soja (pour les protéines),
- Huiles végétales avec un taux variable de triglycéride (pour les lipides),
- Dextrine maltose (pour les glucides).

Le tout associé à des extraits pancréatiques. Elle s'effectue sur une durée de 8 à 12 heures, le plus souvent 6 jours sur 7 afin d'améliorer la tolérance. Elle doit permettre d'apporter 120 à 150 % des apports nutritionnels journaliers recommandés pour la population en étant associée à une alimentation orale diurne. Des complications peuvent se révéler comme les reflux gastro-œsophagien, ou la révélation d'un diabète. De plus, des effets indésirables peuvent être ressentis par le patient tel que les diarrhées, les maux de ventre, les nausées, les ballonnements, une sensation d'inconfort (102).

3.3 Déshydratation

Le risque de déshydratation est d'autant plus important chez le patient atteint de mucoviscidose qu'un patient sain. En effet, la concentration en NaCl dans la sueur est nettement supérieure chez ces patients, elle entraine donc une majoration de perte en eau et donc une hypersudation. De plus, ces patients, ayant une réduction de la sensation de soif, ne peuvent pas compenser naturellement ces pertes hydriques.

Il est important de les informer sur les signes d'alertes (une fatigue, perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des crampes, la langue sèche, une sensation inhabituelle de soif). Mais aussi sur les gestes à adopter (augmenter les apports hydriques, augmenter les apport en sel alimentaire, prise de comprimés sodés possibles, limiter l'expositions solaire, porter des vêtements de protection , lunette de protection) (115,116).

3.4 Sport

L'activité physique a longtemps été déconseillée, aujourd'hui de nombreux bénéfices ont été reportés. Elle agit sur les principaux symptômes de la maladie : aide au désencombrement, à la prise de poids, préserve le capital osseux. Elle améliore la qualité de vie et facilite les activités du quotidien. Elle apparait aujourd'hui comme une intervention non médicamenteuse essentielle. Dans les CRCM l'activité physique adaptée est mise en place et est encadrée par des équipes multidisciplinaires dont un kinésithérapeute.

Il sera préférable de faire pratiquer des activités physiques qui développent le souffle et les muscles, ainsi que celles qui permettent d'ouvrir l'appétit, en ne laissant pas d'autres risques s'immiscer tel que les risques infectieux, les milieux poussiéreux. Tous les sports sont praticables à l'exception de la plongée sous-marine et des sports en altitude. La mise en place confère à de nombreux avantages tels que ceux de diminuer la dyspnée, augmenter l'expectoration et ainsi une meilleure hydratation du mucus, une adaptation à l'effort, un meilleur contrôle de la glycémie, une adaptation à l'effort (117–119).

3.5 Vaccin

Chez le patient mucoviscidose, la prévention des infections passe aussi par la vaccination, notamment pour la prévention des infections respiratoires et des hépatites virales.

Le schéma vaccinal pour les patients atteints de mucoviscidose suit les mêmes recommandations que les personnes saines, à l'exception de celui de la rougeole-oreillon-rubéole qui est contre indiqué après transplantation. Par ailleurs, le vaccin contre le pneumocoque, s'il s'agit du Prevenar 13® : il y a 3 doses une à M2, à M3 et M4 et un rappel entre 12 et 15 mois, s'il s'agit de Pneumo23® : une dose à 24 mois. Pour le BCG, il est contre-indiqué avant et après transplantation, pour le papillomavirus humain, il est préférable de le réaliser avant transplantation dès l'âge de 9 ans.

A propos de celui contre la grippe, il est fortement conseillé de le réaliser annuellement dès l'âge de 6 mois mais aussi de sensibiliser l'entourage. Pour l'hépatite A comme pour la grippe, il est recommandé mais cette fois à partir d'un an avec un rappel 6 à 12 mois plus tard.

Concernant celui de la varicelle, il doit être proposé à partir de 12 mois chez les patients n'ayant pas d'antécédents clinique de varicelle. Le schéma comprend 2 doses avec au moins 4 semaines d'intervalles. Cependant il reste contre-indiqué après toutes transplantations. (Tableau récapitulatif : Figure 17).

Pour finir, au sujet de la Covid, la vaccination est réalisable dès 16 ans pour les patients volontaires. Le patient doit se rapprocher de son CRCM ou de son médecin traitant afin d'en discuter. Ils doivent réaliser le schéma suivant : deux doses à 4 semaines d'intervalle, avec

deux rappels à 6 mois (au total 4 injections). Comme pour la grippe, il est important que l'entourage soit lui aussi vacciné. Des solutions pour l'entourage ont été mises en place telles que les parents travaillants et étant dans l'incapacité de réaliser du télétravail peuvent demander un arrêt de travail.

Des vaccins contre *P.aeruginosa, S.aureus* et le Virus Respiratoire Syncitial restent très attendus sur le marché (120–125).

Tableau I
Recommandation de vaccination dans la population générale et chez des patients atteints de mucoviscidose.

	Schémas vaccinaux dans la population générale	Recommandations concernant les patients atteints de mucoviscidose
Vaccins du calendrier vaccinal		
Diphtérie, tétanos, poliomyélite	M2, M3, M4, M16-M18, 6 ans, 11-13 ans, 16-18 ans, puis tous les 10 ans	Mêmes recommandations
Coqueluche	M2, M3, M4, M16-M18, 11-13 ans, puis 1 rappel à l'âge adulte	Mêmes recommandations
Haemophilus influenzae de type b	M2, M3, M4, M16-M18	Mêmes recommandations
Pneumocoque	Prevenar 13 : 2 doses à M2 et M4 et rappel à l'âge de 12 mois ;	Prevenar 13 : 3 doses M2, M3, et M4 et rappel entre 12 et 15 mois Pneumo 23 : une dose à l'âge de 24 mois au moins 2 mois après la dernière injection de Prevenar
Hépatite B	M2, M3, M16-M18, rattrapage jusqu'à 16 ans révolus	Mêmes recommandations
Rougeole, oreillons, rubéole	2 doses à au moins 1 mois d'intervalle, la première à l'âge de 12 mois	Contre-indiqué après transplantation
Papillomavirus humain (HPV)	À l'âge de 14 ans et en rattrapage entre 15 et 23 ans ; - vaccin quadrivalent : 3 injections (0, 2, 6 mois) - vaccin bivalent : 3 injections (0, 1, 6 mois)	Si possible avant transplantation (dès l'age de 9 ans)
Méningocoque du groupe C	Entre 1 et 2 ans et en rattrapage jusqu'à 24 ans : une injection unique	Mêmes recommandations
BCG	Une injection, possible dès la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans dans les groupes à risque	Contre-indiqué avant et après transplantation
Vaccins recommandés		
Grippe	Pas de vaccination généralisée	Vaccination annuelle à partir de l'âge de 6 mois (vaccination de l'entourage)
Hépatite A	Pas de vaccination généralisée	Vaccination recommandée à partir de l'âge de 1 an : une injection et un rappel 6 à 12 mois plus tard
Varicelle	Adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas); Femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué); Femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse dans les suites d'une première grossesse; Adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie est facultatif), dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption	Vaccination à partir de 12 mois (2 doses à au moins 4 semaines d'intervalle Enfants non immunisés, dans les 6 mois précédant une transplantation d'organes : 2 doses de vaccin à un mois d'intervalle + surveillance du taux d'anticorps après la transplantation Contre-indiqué après transplantation
Rotavirus	Pas de recommandation généralisée	Mêmes recommandations

Figure 17 Recommandations vaccinales chez les patients atteints de mucoviscidose(120).

3.6 Nouveauté et perspectives thérapeutiques

L'arsenal thérapeutique développés ci-dessus permet une prise en charge symptomatique des patients atteints de mucoviscidose. C'est pourquoi avec les progrès de la science on aimerait développer des traitements curatifs.

3.6.1 Les potentiateurs

Ils permettent d'améliorer le fonctionnement de la protéine lorsqu'elle est présente mais inactive. Ils agissent directement sur le CFTR mutant et améliore son ouverture et sa conductance. Cette famille thérapeutique est utilisée dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose avec mutation de classe 3 (chez les jeunes enfants de plus de 6 mois et plus de 5 kg) et ceux avec des mutations de classe 4 (chez les plus de 12 ans).
Le seul médicament commercialisé à ce jour est le VX770 ou l'Ivacfator (Kalydeco®). Il est capable d'augmenter le temps d'ouverture du canal chlore afin de normaliser les mouvements ioniques. Les études ont prouvé une réversibilité du cours de la maladie avec une réduction de la concentration d'ions chlorure, une amélioration du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), de l'état nutritionnel avec une prise de poids, une diminution des exacerbations, des hospitalisation et infections bactériennes. La posologie recommandée est la suivante : 150 mg, 75 mg,50 mg ou encore 25 mg deux fois par jour, espacée de 12 heures, selon le poids. Le comprimé, ou granulés se prennent lors des repas riches en graisses. Le comprimé doit être avaler en entier, ne doit pas être cassé, croqué ou dissout. Pour les granulés, le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide et ingéré immédiatement en totalité. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Si le mélange n'est pas consommé immédiatement, il reste stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai. En cas d'oubli de prise et qu'il s'est écoulé moins de 6 heures, le patient doit prendre son comprimé (sachet de granulés) le plus rapidement possible, au-delà de 6 heures il devra attendre sa prochaine prise sans doubler la dose.
Parmi les effets indésirables rencontrés on retrouve des céphalées, des infections des voies aériennes supérieurs, douleur oropharyngée et abdominale, diarrhée… Le traitement doit s'accompagner d'une surveillance hépatique (trimestrielle puis annuelle) ainsi que celle des interactions médicamenteuses. Sa dispensation nécessite une prescription initiale hospitalière semestrielle sur ordonnance d'exception (4 volets)(84,126–128).

3.6.2 Les correcteurs

Les correcteurs appartiennent à une classe thérapeutique permettant d'intégrer la protéine à la membrane. Ils sont donc efficaces lors des mutations de classe 2 qui contient la mutation F508del ainsi que les mutations de classe 4.

Le Lumacaftor ou VX-809 est l'un des correcteurs qui fut développer en premier. Le Tezacaftor (VX-661) et l'Elexacaftor (VX-445) se sont ensuite développés. Ils agissent sur la protéine et améliorent sa maturation et le trafic cellulaire afin d'augmenter la quantité de protéine exprimée à la surface. Cependant l'utilisation des correcteurs seuls n'a pas démonté une grande efficacité, c'est pourquoi ils sont toujours associés à un potentiateur. Les molécules sur le marché sont : Orkambi® (Lumacaftor et Ivacaftor) Symkevi® (Tezacaftor et Ivacftor) et Kaftrio® (Tezacaftor, Elexacaftor et Ivacaftor). Les schémas posologiques varient en fonction des molécules, de l'âge et du poids, ils sont décrits dans les tableaux suivants : (Figure 18 à 20).

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

Figure 18 Recommandation posologiques chez les patients de plus de 2 ans sous Ivacaftor/tezacaftor/Elexacaftor.(126, 129-131)

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

Figure 19 Recommandation posologiques chez les patients de plus de 2 ans sous Ivacaftor/ Lumacaftor (126, 129-131)

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

Figure 20 Recommandation posologiques chez les patients de plus de 2ans sous Ivacaftor/Tezacaftor.(126, 129-131)

Le traitement se prend lors des repas riches en graisses. Le délai d'oubli reste 6 heures. Parmi les effets indésirables rencontrés ; les diarrhée, nausées, réaction des voies respiratoires supérieures, céphalées, douleurs abdominales sont les signes les plus fréquents. Leurs dispensations nécessitent une prescription initiale semestrielle hospitalière pour les trois spécialités, et pour deux d'entre elles (Kaftrio® et Symkevi®) une ordonnance d'exception est nécessaire pour la délivrance (84,126,129–131).

3.6.3 La thérapie génique

La thérapie génique pourrait être une solution. Elle consiste en l'introduction d'une copie du gène sain pour remplacer la partie défectueuse. Cette introduction serait permise par des techniques de transport via des vecteurs viraux ou synthétiques. De nombreux essais cliniques ont été réalisé, et ils ont démontré une tolérance et une sécurité de la possibilité du transfert de gène. Cependant ces approches restent encore insuffisantes pour observer un bénéfice clinique. Malgré la difficulté, les recherches se poursuivent afin d'en explorer un intérêt.

Des approches proches de la thérapie génique se développe en parallèle, on note trois recherches différentes :

- La première qui consiste en l'apport d'ARNm aux cellules afin de produire des protéines CFTR fonctionnelles. Des études sont en cours.
- La seconde correspond à l'édition du « gene editing », il s'agit du système CRISP/Cas9. Cette méthode aurait la capacité de corriger le gène CFTR à l'aide de protéines capable de repérer la zone défectueuse, de l'isoler. Et ainsi la remplacer par une partie normale et fonctionnelle du gène. Cependant, cette technique reste compliquée pour cause de difficulté à atteindre les cellules souches pulmonaires.

- Enfin la dernière approche ferait place à l'utilisation d'oligonucléotides antisens (OAS) qui permettrait de corriger l'ARNm produit à partir du gène muté donc porteur d'anomalie génétique. Des études sont en réalisations à l'heure actuelle.(132–135).

Aujourd'hui des thérapies innovantes se sont développées. Elles permettent la réparation de la protéine CFTR via l'utilisation de petites molécules qui ciblent l'anomalie structurelle de la protéine. On parle de thérapie protéique. Ces thérapies consistent à restaurer ou améliorer le fonctionnement de la protéine CFTR. Parmi elles, on retrouve deux grandes classes : les potentiateurs et les correcteurs.

4 Rôle du pharmacien

Bien que l'éducation du patient se déroule essentiellement à l'hôpital via l'éducation thérapeutique du patient, de nombreux conseils peuvent être donnés à l'officine. En effet, lors de la délivrance des traitements, le pharmacien a un rôle à jouer tant au niveau conseil sur les traitements tant dans le quotidien du patient.

4.1 Dans les conseils vis-à-vis des habitudes de vie

4.1.1 Sport

Le pharmacien a ici pour but de rappeler au patient qu'il est possible pour lui de pratiquer une activité physique adapté. Il est important pour le pharmacien de signaler le risque de déshydratation lors d'exercice physique ou lors de forte chaleur.

4.1.2 Alimentation

Dans la mucoviscidose, les apports nutritionnels sont essentiels. Les besoins énergétiques sont adaptés aux dépenses énergétiques.C'est pourquoi les conseils alimentaires doivent être dispensés par le pharmacien, même s'il s'agit d'un rappel.

Comme cité précédemment, le pharmacien peut proposer de nombreuses alternatives en lait artificiel de premier âge. Ceux-ci peuvent être enrichi en hydrolysat de protéines, ou en dextrine maltose, à la farine sans gluten, à l'huile de tournesol ou maïs. En effet le pharmacien joue un rôle primordial, puisqu'il est capable de répondre aux demandes des parents et d'offrir un large panel de produit adapté au patient : Blédina®, Modillac®, Picot®, Gallia®, Novalac®, Ressource®, Délical®. (Figure 21(136)).

De plus il indiquera aux parents que le bébé peut se voir recevoir un biberon supplémentaire par rapport au nourrisson du même âge.

Figure 21 Exemples de laits premier âge enrichis (136)

Avec le temps, l'alimentation se diversifie, et le régime pauvre en graisse n'a pas sa place chez ces patients. Il est important de rappeler au patient d'avoir des repas réguliers, des collations et de manger de façon fractionnée s'il en ressent le besoin. A partir de la diversification (4 mois), l'alimentation doit être variée et riche en glucides, lipides et protides. Le but est d'atteindre un apport de 120 à 130% de la ration calorique habituelle. L'alimentation riche en acides gras essentiels peut se faire avec des produits comme de l'huile de tournesol, maïs, poisson, de noix. Les lipides peuvent aussi être apporter avec des produits laitiers ordinaires comme le beurre, le fromage, yaourt. Il sera recommandé d'avoir une supplémentation en sodium et en eau lors des fortes chaleurs. Si une perte d'appétit persiste, il faut commencer par enrichir les repas sans pour autant en augmenter le volume. Si cela n'est toujours pas suffisant, il est possible de dispenser des compléments nutritionnels oraux. De nombreux goûts, arômes, variétés et textures existent afin de satisfaire au mieux les besoins du public visé. Il faut cependant bien préciser que cela s'ajoute aux repas quotidiens et ne les remplace pas. Le pharmacien dispose de nombreux choix de produits et de spécialités : Délical®, Clinutren®, Renutryl® sous forme de soupe, de crème dessert, boisson lactée, gelée, biscuit, jus de fruit, plat, compote. (Figure 22 (137)).

Figure 22 Exemples de compléments de nutritionnels oraux (137)

Les connaissances du pharmacien actuelles permettent d'accompagner au mieux les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, lorsque cela lui semble nécessaire il se doit de rediriger son patient vers son médecin traitant qui le renverra vers un pédiatre ou une diététicienne par la suite (138–141).

4.1.3 Mesures d'hygiène dans la mucoviscidose

Les infections opportunistes sont fréquentes chez les patients mucoviscidoses, ainsi des règles d'hygiène sont indispensable. Ces règles s'appliquent pour le patient lui-même, son entourage et même le personnel soignant. Il faut cependant être vigilant à ce que ces règles ne deviennent pas une obsession et empêchent les patients de vivre normalement.
Le pharmacien se doit de rappeler des règles d'hygiène basiques et essentielles au quotidien :

- Le lavage fréquent des mains (avant et après repas, après être allé aux toilettes, après s'être mouché…),
- Ne pas échanger les affaires au contact des muqueuses (brosse à dent, couvert...),
- Désinfecter à l'eau de javel les lieux qui nichent les germes (robinetterie, sanitaire...),
- Laver le linge à 60°C lorsque c'est possible, et favoriser le repassage,
- Limiter l'usage des savonnettes et des serviettes, préconiser des savons avec distributeur, et des essuies mains,
- Penser aux jouets des enfants, préférer ceux qui sont facilement lavables et pouvant être désinfectés à la javel,
- Ne pas encombrer le domicile avec des plantes ou des fleurs (réservoir de germes).

Avec les autres patients atteints de mucoviscidose, il faut conserver les règles d'hygiène des mains, être rigoureux sur le devenir des sécrétions bronchiques. On recommande donc de porter un masque, de conserver une certaine distance, limiter les accolades, les embrassades. Concernant le personnel de santé, la désinfection des mains est nécessaire avant et après tous les soins. Le port de gants, de blouse, de sur-blouse et un masque sont recommandés(142–145).

4.1.4 Tabac

Concernant le tabagisme passif, celui auquel les patients sont le plus exposé, le pharmacien se doit de sensibiliser le patient et l'entourage en dispensant quelques conseils :

- Demander à la personne d'éviter de fumer à proximité du patient,
- Demander de fumer en extérieur,
- Aérer les pièces du domicile,
- Accompagner le fumeur à arrêter,
- Sensibiliser au mois sans tabac,
- Aborder les substituts nicotiniques pris en charge par la sécurité sociale,
- Délivrer des brochures disponibles sur le site du *Cespharm* comme la brochure *tabagisme passif*, ou *pourquoi arrêter de fumer*, ou *comment arrêter de fumer*… (146,147).

Pour le patient lui-même fumeur, le pharmacien peut l'accompagner dans l'arrêt progressif de sa consommation du tabac par l'intermédiaire du mois sans tabac ou en délivrant des brochures. Il est possible pour le pharmacien, d'orienter le patient vers une prise en charge médicale adaptée, ainsi que de lui conseiller l'usage des traitements nicotiniques de

substitutions (TNS). Il existe une liste mise en place par l'assurance maladie des TNS pris en charge à 65% (148).

En effet, il dispose dans l'officine d'un panel de substitut nicotiniques à disposition, et pouvant être prescrit par divers professionnels de santé mais aussi disponible en vente libre. Parmi les marques on retrouve : Nicotinell®, Nicorette®, Nicopatch®, Niquitin®…

Parmi les TNS, on retrouve essentiellement les dispositifs transdermiques (patchs), les gommes, les inhalateurs, et les sprays (Figure 23(149)). De nombreux dosages sont disponibles. Le but du pharmacien est de compenser la nicotine fumée par des patchs plus ou moins accompagnés de gomme à mâcher ou de spray ou encore d'inhalateur (150–152).

Figure 23 Exemple de TNS disponible en officine (149)

4.1.5 Assistance sociale

Le pharmacien peut orienter le patient vers un assistant social. Il a pour but d'aider le patient à résoudre des difficultés de la vie quotidienne à la suite de sa pathologie. Parmi ces difficultés, on peut retrouver la prise en charge des soins onéreux, l'aménagement d'un poste de travail, d'une salle de classe. Il permet aussi de mettre en relation le patient avec des associations de soutien.

4.1.6 Reconnaitre les signes d'urgences et d'exacerbations

Afin que le patient vive au mieux avec sa maladie et qu'il soit acteur de celle-ci, il est primordial de lui définir les signes d'urgences et d'exacerbations. Il est important que le pharmacien sache les reconnaitre afin d'orienter le patient vers une consultation le plus rapidement possible.

4.2 Dans les traitements

La prise en charge proposée dans la mucoviscidose est complexe, les médicaments et les soins rythment la vie des patients atteints de mucoviscidose. En effet, le traitement comprend souvent une prise pluriquotidienne de médicaments, des séances de nébulisations, des séances de kinésithérapie, la nutrition... C'est pourquoi le pharmacien joue un rôle primordial, il doit faciliter au mieux le quotidien des patients avec leur traitements.

4.2.1 Observance thérapeutique

L'observance des traitements est essentielle dans chaque pathologie chronique. De nombreux facteurs peuvent influencer l'observance thérapeutique, parmi eux on retrouve :

- La gravité de la maladie,
- La complexité de la prise en charge,
- Les facteurs sociodémographiques,
- L'entourage,
- Le degré de connaissance de la maladie,
- Les relations avec les professionnels de santé.

La non-observance semblerait accélérer la maladie de façon insidieuse, ou encore en augmentant la fréquence et la gravité des exacerbations.

Il est important que le pharmacien participe à la formation du patient ainsi que son entourage afin que le patient devienne acteur de sa maladie. Le pharmacien détient un rôle central. Il se doit d'expliquer la prescription, la posologie, et les principaux effets indésirables ainsi que les points d'attentions à surveiller de chaque thérapie. Aujourd'hui, il est capable par son dialogue et par la consultation de nouveaux outils comme le dossier pharmaceutique d'évaluer l'observance des patients. Mais aussi de comprendre le profil de ceux-ci, les raisons qui les conduisent à la non-observance, et enfin il se voit proposer des solutions dans leur accompagnements. La relation patient et professionnel de santé permet d'améliorer l'observance. Un patient entendu, et satisfait du service rendu par son pharmacien, sera plus confiant et croira son pharmacien quant à l'importance de la thérapeutique et des soins dans son quotidien. Cependant, l'accompagnement du patient n'est qu'un appui. Il est du ressort du patient d'être ou non observant. Il ne faut pas oublier que l'observance reste une démarche volontaire.

4.2.2 Plan de prise

Comme vu précédemment, l'arsenal thérapeutique du patient atteint de mucoviscidose est complexe. Comme pour les parents, quand le patient est un enfant, aussi bien que pour les adultes, les administrations de prises sont complexes.

Bien que le médecin référent explique les traitements, que le pharmacien réexplique et indique la posologie ; il est parfois compliqué pour l'entourage ou le patient de se souvenir de tout. Ainsi des outils ont été développé, afin d'accompagner au mieux les patients, faciliter la prise en charge médicamenteuses et s'assurer d'une observance thérapeutique permettant d'éviter des complications. Parmi ces outils, le plan de prise peut être indispensable. De nombreux personnels de santé peuvent le réaliser tout comme l'infirmière à domicile, le médecin référent, le médecin ou l'interne après une hospitalisation, mais aussi le pharmacien.

Le pharmacien peut donc proposer de réaliser le plan de prise des patients concernés. Il peut se présenter sous différentes formes, sous versions papiers ou application mobile.Il est souvent réalisé sous la forme de tableau avec la liste de traitements en colonne, et le moment de prise ainsi que la posologie à prendre par ligne. (Figure 24 (153)).

Médicaments (DCI / noms de spécialité)	Horaires de prise				Durée de traitement	Explication(s)	Commentaire(s)
	Matin	Midi	Soir	Coucher			

Figure 24 Exemple de plan de prise médicamenteux (153)

Il est possible de le rendre ludique pour les enfants en jouant sur les couleurs, la forme (en disque, chaque jour de semaine en fonction du moment de la journée et s'il doit prendre ou non un médicament et si oui le disque lui indique d'aller voir le pilulier) mais aussi en le faisant participer à son plan de prise par l'utilisation de gommettes. (Figure 25 (154)).

Figure 26 Exemple de plan de prise médicamenteux ludiques (154)

Le pharmacien peut proposer d'autres services comme la délivrance de pilulier mis à disposition en vente libre, ou encore la réalisation de celui-ci. La réalisation de pilulier permet d'améliorer l'observance, réduire les risques d'oubli, de surdosage ou de confusion avec d'autres traitements. En général, il s'organise par semaine, ainsi le traitement au mois correspond à quatre piluliers hebdomadaires. Mais il est possible de réaliser des piluliers hebdomadaires, journaliers, ou encore mensuels. Le pharmacien s'adapte à la demande du patient (Figure 26 (155)). De plus, en officine, des règles d'hygiène strictes sont mises en place ainsi qu'un contrôle à la fin de la réalisation du pilulier. Aujourd'hui des applications mobiles existent et permettent de rappeler quand prendre son traitement et quel traitement prendre. Elles permettent également de connaitre le stock de médicament restant et savoir quand il faut aller renouveler son traitement.

En pharmacie, la préparation de pilulier se déroule en quatre étapes :

- L'organisation de l'environnement de travail et du matériel (hygiène des mains, surface de travail propre et pilulier propre et vide),
- Vérification des ordonnances et préparation des médicaments (bon médicament, bon dosage au bon patient),
- Remplissage du pilulier (il doit se faire médicament par médicament par moment de prise et non par jour),
- Puis pour terminer, le contrôle de la préparation du pilulier (il est préférable qu'il soit réalisé par un autre membre de l'équipe que celui qui a préparé, c'est une étape non négligeable).

Figure 26 Exemple de piluliers réalisé en officine (155)

Si le patient se sent capable de le réaliser seul, il peut donc venir chercher son traitement habituel, acheter le pilulier qu'il souhaite (journalier, hebdomadaire, mensuel), puis le réaliser lui-même, avec ou non le plan de prise réaliser par son pharmacien. (Figure 27). Pour terminer, la mucoviscidose reste une pathologie très lourde, lorsque le patient n'est pas en état de venir récupérer ses traitements, le pharmacien peut proposer des services tel que la livraison à domicile.

Figure 27 Exemples de piluliers : journalier, hebdomadaire et mensuel (155)

4.2.3 Entretien des systèmes d'inhalation

Le pharmacien se doit de savoir utiliser les appareils mis à disposition du patient tels que les aérosols. Il existe des sites à dispositions pour les aérosols. Par exemple, le guide Zephir disponible sur le site de la Société de Pneumologie de Langue Française (https://splf.fr/videos-zephir/) qui regroupent le descriptif de chaque dispositif à inhaler. Avant chaque utilisation, il est indispensable d'expliquer qu'il faut vider les poumons, apporter le dispositif à la bouche armé si besoin, l'enclencher et inspirer profondément en même temps, compter 5 à 10 secondes, expirer et reprendre sa respiration normalement. Si une autre dose est nécessaire, le patient doit répéter l'ensemble des étapes en attendant quelques secondes entre les deux bouffées. Pour certains aérosols le rinçage de la bouche est obligatoire afin de limiter le risque de développer une candidose buccale.
Pour l'entretien, un simple nettoyage avec chiffon sec suffit.

Les dispositifs type nébuliseur sont disponibles en location en pharmacie. La séance doit se réaliser à distance des repas afin d'éviter des vomissements. Le pharmacien rappelle qu'avant tout usage, il faut se laver les mains à l'eau savonneuse. Il est recommandé de se munir d'un crachoir et de mouchoirs en papier pour recueillir les sécrétions. Le nébuliseur doit être sur une surface plane et solide. Le pharmacien déroule devant le patient les différentes pièces que l'on dispose : les tubulures, le masque, le nébuliseur, la chambre du nébuliseur. En fonction des appareils le nombre de tubulures diffère ainsi que les branchements. Il explique où déposer les médicaments et comment mettre en marche l'appareil. Avec le patient il adapte l'embout buccal, l'embout nasal en fonction de ses besoins et sa capacité respiratoire.
Voici les règles de bon usage :

- Avant la première séance le patient doit réaliser une stérilisation du matériel en plongeant le matériel dans l'eau bouillante pendant 20 minutes.
- Branchez le compresseur sur une prise courante et raccorder la ou les tubulures du nébuliseur sur la sortie d'air du compresseur et l'autre partie sur le nébuliseur.
- Dévissez les parties du nébuliseur et introduire le médicament (toujours un par un sauf si mélange autorisé par le médecin)
- Revissez et fixer l'embout buccal, nasal ou le masque au sommet du nébuliseur.
- Si vous disposez d'un embout buccal placez-le entre les lèvres, s'il s'agit d'un masque placez-le sur la bouche et le nez.
- Allumez le compresseur une fois bien assis dos bien droit et détendu.

- Une fois que le son de l'appareil change, cela signifie qu'il n'y a plus de médicament et que la séance est terminée.(156)

Une fois la séance terminée, il faut essuyer le visage et rincer la bouche. Après chaque utilisation ou entre deux médicaments, l'entretien consiste au nettoyage du masque et de la chambre du nébuliseur. Ils se rincent à l'eau tiède et à l'eau savonneuse, puis ils doivent sécher à l'air libre sur une serviette ou un chiffon.
A la fin de la journée, il faut désinfecter les pièces du nébuliseur avec une solution d'eau de javel pendant 15 à 30 minutes, ou une immersion dans l'eau bouillante pendant 5 minutes.
Une fois par semaine, il est préférable de procéder à la stérilisation du nébuliseur en le plongeant dans l'eau bouillante pendant 20 minutes. De plus, il est recommandé de surveiller l'état du filtre à air, lorsqu'il est encrassé il doit être changer. Les tubulures quant à elles ne se nettoient pas, si des gouttelettes apparaissent à l'intérieur, les chasser à l'air en mettant en marche le compresseur sans raccorder le nébuliseur. Remplacer le set de nébulisation tous les trois mois ou selon les normes des fabricants, et faites contrôler annuellement votre appareil. Pour les nébuliseurs à tamis, il est possible de réaliser un nettoyage à contre-courant avec du sérum physiologique une fois par semaine.(145,157–160).

4.2.4 Départ en vacances : comment agir

Le pharmacien a un rôle une fois que le patient ait été reçu par le CRCM ou le médecin traitant suite au voyage suggéré. Il est important que le patient ait l'ensemble de son traitement avec lui pour la durée du séjour, ainsi qu'une ordonnance valide en cas de perte des médicaments. Pour certains, il faut les emporter dans des sacs isothermes puisqu'ils supportent mal la chaleur. Il est préférable de s'y rendre à l'avance afin que l'ensemble du traitement soit prêt, qu'il puisse commander ce qu'il lui manque. De plus s'il y a une réalisation de pilulier ou de plan de prise le pharmacien doit être alerter à l'avance afin qu'il puisse les préparer dans les meilleures conditions possibles.(161–164). Le pharmacien peut souligner l'existence de nombreux guides pour les patients mucoviscidoses et des documents annexes pour le personnel de soins afin de préparer au mieux le voyage. (Figure 28 (162,163)).

Figure 28 Guide voyage pour le patient atteint de mucoviscidose (162,163)

4.3 Vaccination des patients atteints de mucoviscidose

Le patient atteint de mucoviscidose se doit d'être à jour pour l'ensemble de ses vaccins du calendrier vaccinale. Ainsi, le pharmacien peut donc faire le point lors de son passage en pharmacie, avec le carnet de santé sur les prochaines vaccinations à réaliser. Il peut proposer une application de calendrier vaccinale électronique permettant de rappeler au patient via des notifications quel rappel ou quel vaccin est à réaliser. Son rôle devient majeur puisque dorénavant il est envisageable que le pharmacien réalise des rappels vaccinaux(165).

De plus le développement du Dossier pharmaceutique (DP) a permis la mise en place de ce que l'on appelle le DP-vaccination. Le DP- vaccination favorise l'amélioration de la couverture vaccinale. Cette facette du DP permet de conserver l'ensemble des vaccinations réaliser au cours des 21 dernières années. Il joue le rôle d'un carnet de vaccinations et permet de savoir quand auront lieu les prochains rappels.

Le pharmacien doit aussi cibler l'entourage et veiller qu'ils suivent les mêmes recommandations. Ainsi les solutions proposées sont identiques, et le pharmacien se doit de renforcer les règles d'hygiène et de sécurité au sein de l'entourage, comme le lavage des mains, le port du masque, l'isolement en cas de positivité à la Covid ou d'infections opportunistes.

4.4 Éducation thérapeutique du patient (ETP)

4.4.1 Définition de l'ETP

Le mot « éduquer » renvoi à une conception endogène dans laquelle l'éducation a pour but premier d'aider la personne à se découvrir, s'épanouir, à utiliser au mieux ses potentialités. Elle conduit à grandir, se dépasser et à devenir autonome.

Une première définition a été donné par A.Deccacheet E.Lavendhomme : « *L'éducation du patient est un processus continu, par étapes, intégré dans la démarche de soins, comprenant un ensemble d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage, d'aide psychologique et sociale, concernant la maladie, les traitements, les soins, l'organisation et procédures de soins, le traitement, les comportements de santé et ceux liés à la maladie et leurs facteurs d'influence, et favoriser un retour aux activités normales.* ». Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), on définit : « *l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de gestion de la maladie mais aussi de soutien psychosocial. Elle a pour but d'aider les patients à comprendre leur maladie, les traitements, collaborer avec les professionnels de santé dans le but de maintenir ou améliorer leur qualité de vie* ».

Le but ultime de l'éducation thérapeutique consiste à rendre acteur le patient dans son propre parcours de santé, il n'est plus spectateur et passif. C'est à lui de mener les actions bien qu'il soit entouré par les professionnels de santé. L'ETP pointe différentes dimensions, que ce soit au niveau psycho-social, cognitif, motivationnel, socio-professionnel et bioclinique, afin d'accompagner aux mieux le patient et de toucher toutes les sphères de son mode de vie (55,166,167).

La mise en œuvre de l'éducation thérapeutique comprend quatre étapes :

- Élaborer un diagnostic éducatif
- Définir un programme personnalisé d'ETP
- Planifier et mettre en place des séances d'éducation thérapeutique individuelle ou collective
- Réalisation de l'évaluation des compétences acquises.

4.4.2 L'ETP déjà mis en place dans le milieu hospitalier

L'éducation thérapeutique du patient est une démarche d'accompagnement du patient tout au long de sa vie avec sa maladie. Le but est d'aider le patient à devenir autonome, à mieux vivre avec sa pathologie ainsi que de devenir acteur de sa maladie.

Comme cité précédemment, la mise en place d'un programme d'ETP regroupe plusieurs étapes :

- Dans un premier temps, il faut établir le diagnostic éducatif aussi appelé le bilan éducatif personnalisé. Il consiste à recueillir les informations lors d'un échange entre éducateur et patient atteint de mucoviscidose. Il permet de faire le point sur ce que le patient et/ou l'entourage sait de la mucoviscidose, des traitements, mais aussi des difficultés, des besoins, des projets et des attentes des patients.
- Une fois le bilan éducatif personnalisé réalisé, viens ensuite le programme personnalisé.
- Il permet de mettre en place les séance individuelles ou collectives selon le programme personnalisé réalisé précédemment.
- Pour terminer, il y a l'évaluation des compétences acquises lors de ces séances ainsi que l'évaluation de l'ETP afin de vérifier que les objectifs définis au départ sont atteints. Elles permettent de voir l'évolution du patient et/ ou de l'entourage et de savoir s'il faut réaliser de nouveau un programme d'ETP reprenant les éléments non acquis ou s'il l'on peut approfondir les compétences recherchées.

Les compétences identifiées pour le patient atteint de mucoviscidose sont nombreuses, comme savoir situer les organes respiratoires et expliquer le principe de respiration. Ou encore réaliser un drainage bronchique, mettre en place un menu équilibré et adapté aux besoins. Parmi ces compétences le pharmacien peut participer en tant qu'éducateur à celles-ci :

- Savoir décrire la pathologie ainsi que les organes touchés,
- Comprendre le mode de transmission de la mucoviscidose,
- Reconnaitre les signes d'exacerbations, adapter les gestes et les traitements face à eux,
- Connaitre le rôle et les effets des médicaments, ainsi que le plan de prise,
- Réaliser un lavage nasal,
- Savoir administrer les traitements inhalés,
- Connaitre les mesures d'hygiène pour limiter les risques d'infections,
- Savoir adapter son traitement d'extraits pancréatique en fonction du repas,
- Identifier les situations à risque de déshydrations et les besoins d'hydratation, et de supplémentation sodée(168,169)

4.4.2.1 Le GETHEM : Groupe d'Éducation Thérapeutique et Mucoviscidose

Le Groupe d'Éducation Thérapeutique et Mucoviscidose (GETHEM) est un groupe de travail national crée en 2006. Il élabore les référentiels et les outils d'éducation thérapeutique pour les patients et les parents. Il est constitué de patients, de parents et de professionnels de santé (de médecins, de psychologues, de kinésithérapeutes, de infirmiers, de diététiciens, de assistantes sociales) du CRCM et des centres de transplantations. Les professionnels du groupe sont affiliés à la Société Française de la Mucoviscidose, ainsi qu'à l'association Vaincre la Mucoviscidose. Il propose différents programmes en fonction de la situation du patient en fonction qu'il soit : un adulte, un enfant, un adolescent, un transplantés, ou encore un parent d'enfant. Les thèmes abordés sont identiques quelques soit la situation, on retrouve :

- Le diagnostic éducatif,
- La respiration,
- La nutrition/digestif,
- La génétique/fertilité,
- Le psycho-social,
- La gestion des médicaments.

Cependant les outils, la durée de la séance, les objectifs, le nombre de participants attendus, les méthodes d'évaluation, le nombres d'éducateurs varient selon les séances (169).

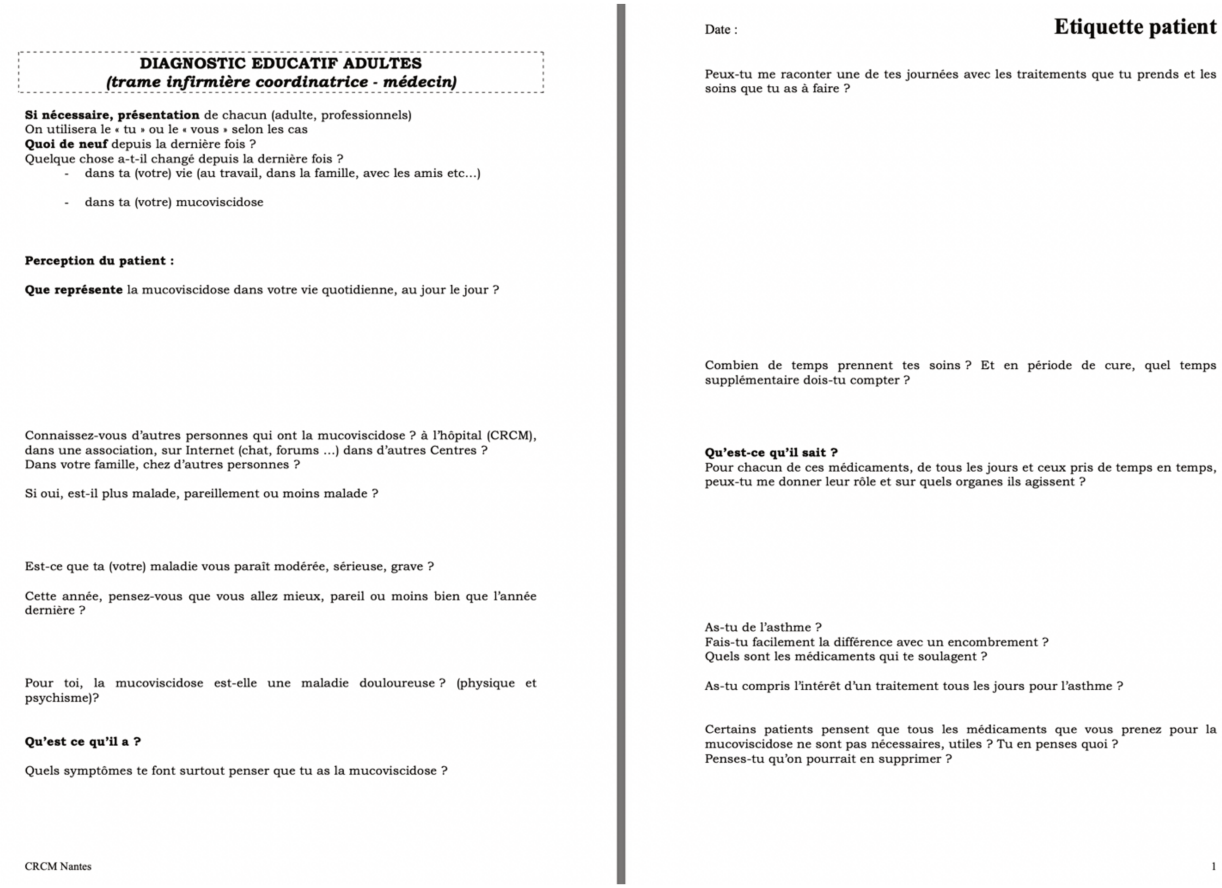
4.4.2.2 Le bilan éducatif partagé ou le diagnostic éducatif

Le programme d'éducation thérapeutique s'adapte au patient grâce au premier entretien intitulé diagnostic éducatif. Il permet de proposer au patient uniquement les séances et ateliers nécessaires dans sa vie quotidienne et qui l'aideront à devenir acteur de sa maladie.
Le diagnostic éducatif sollicite le patient pour que l'éducateur puisse collecter des informations afin d'élaborer des hypothèses de travail. Il devra questionner le patient autour de cinq grands axes :

- La perception que le patient a de la mucoviscidose.
- Le mode de vie du patient : ses activités professionnelles, ses loisirs, sa vie sociale, et sa vie avec ses traitements.
- Les connaissances du patient sur la mucoviscidose ainsi que ses traitements.
- Le vécu de sa maladie.
- Les projets du patient qui constituent une des sources de motivations.

On étudie le patient dans toutes ses dimensions c'est à dire bioclinique, socioprofessionnelle, cognitive, psychologique et motivationnelle. L'éducateur doit récolter des informations par l'intermédiaire de questions ouvertes essentiellement. Cet entretien dure 30 à 45 minutes en

fonction du public visée. Il s'agit d'une séance individuelle en collaboration avec des membres de l'équipe soignante. Il est important de laisser des temps de paroles, afin que le patient puisse s'exprimer et se sentir en confiance. Des guides d'entretiens peuvent être utilisé, mais ils doivent être adapter au patient. En effet pour un enfant on réalisera cet entretien de manière à ce qu'il soit plus ludique (figure 29 et 30)(169–172).



DIAGNOSTIC EDUCATIF ADULTES
(trame infirmière coordinatrice - médecin)

Si nécessaire, présentation de chacun (adulte, professionnels)
On utilisera le « tu » ou le « vous » selon les cas
Quoi de neuf depuis la dernière fois ?
Quelque chose a-t-il changé depuis la dernière fois ?
- dans ta (votre) vie (au travail, dans la famille, avec les amis etc…)
- dans ta (votre) mucoviscidose

Perception du patient :

Que représente la mucoviscidose dans votre vie quotidienne, au jour le jour ?

Connaissez-vous d'autres personnes qui ont la mucoviscidose ? à l'hôpital (CRCM), dans une association, sur Internet (chat, forums …) dans d'autres Centres ?
Dans votre famille, chez d'autres personnes ?

Si oui, est-il plus malade, pareillement ou moins malade ?

Est-ce que ta (votre) maladie vous paraît modérée, sérieuse, grave ?

Cette année, pensez-vous que vous allez mieux, pareil ou moins bien que l'année dernière ?

Pour toi, la mucoviscidose est-elle une maladie douloureuse ? (physique et psychisme)?

Qu'est ce qu'il a ?

Quels symptômes te font surtout penser que tu as la mucoviscidose ?

CRCM Nantes

Date :

Etiquette patient

Peux-tu me raconter une de tes journées avec les traitements que tu prends et les soins que tu as à faire ?

Combien de temps prennent tes soins ? Et en période de cure, quel temps supplémentaire dois-tu compter ?

Qu'est-ce qu'il sait ?
Pour chacun de ces médicaments, de tous les jours et ceux pris de temps en temps, peux-tu me donner leur rôle et sur quels organes ils agissent ?

As-tu de l'asthme ?
Fais-tu facilement la différence avec un encombrement ?
Quels sont les médicaments qui te soulagent ?

As-tu compris l'intérêt d'un traitement tous les jours pour l'asthme ?

Certains patients pensent que tous les médicaments que vous prenez pour la mucoviscidose ne sont pas nécessaires, utiles ? Tu en penses quoi ?
Penses-tu qu'on pourrait en supprimer ?

1

Figure 29 Exemple de diagnostic éducatif (adulte) (169-172)

DIAGNOSTIC ÉDUCATIF - ENFANTS 6/10 ANS

Public visé : enfants de 6-10 ans

Nombre de soignants-éducateurs : 1

Durée de séance : 20 à 30 minutes

Matériel :
- Une feuille A3 sur laquelle l'enfant collera les « bulles »
- Les « bulles » ou dessins qui explorent les différents domaines de la vie de l'enfant
- Une feuille A4 pour le soignant qui contient les bulles et les questions à poser à l'enfant.
- Stylos, feutres, crayons de coloriage

Objectifs : un diagnostic éducatif permet d'identifier des besoins :
- Explorer les connaissances de l'enfant
- Permettre à l'enfant d'exprimer son vécu
- Donner à l'enfant un rôle actif dans l'élaboration de ce diagnostic.

La finalité est d'identifier des besoins et de proposer un programme d'éducation thérapeutique adapté.

Recommandations pédagogiques

Déroulement
Veiller à ne pas être interrompu.

Le soignant présente l'activité à l'enfant en lui disant qu'ils vont aborder les différents domaines de sa vie. Il montre à l'enfant les « bulles » (ex : l'école, la maison...) et lui propose de commencer par la bulle « centre », celle qui lui permet de l'identifier. Le soignant accompagne l'enfant, peut écrire sous la dictée de l'enfant et l'aide à placer les « bulles » sur la feuille A3 si besoin.

L'enfant écrit son prénom dans le cadre principal et ceux des personnes importantes pour lui dans les petits cadres qui l'entourent, la colle au milieu de la page A3 et colorie les cadres. Le coloriage n'est bien sûr qu'une proposition, mais il permet à l'enfant d'être acteur, de participer à l'activité.
L'enfant choisit l'ordre dans lequel il veut aborder les « bulles » des différents domaines. Pendant qu'il colorie la dernière « bulle » réalisée, le soignant pose les questions de la « bulle » suivante (en s'aidant de la feuille A4 qui propose des questions) et écrit les réponses de l'enfant dans chaque bulle.
Quand une « bulle » est terminée (c'est-à-dire que l'enfant a fini de la colorier), il la colle à l'emplacement de son choix sur la feuille A3.

Synthèse de l'activité avec l'enfant
Lorsque toutes les « bulles » ont été complétées, le soignant s'assure auprès de l'enfant qu'il a bien exprimé tout ce qu'il souhaitait dire à propos des différents domaines de sa vie, complète si besoin.
Il valorise l'enfant pour cette réalisation.

GETHEM GroupeEducationTHErapeutiqueMucoviscidose

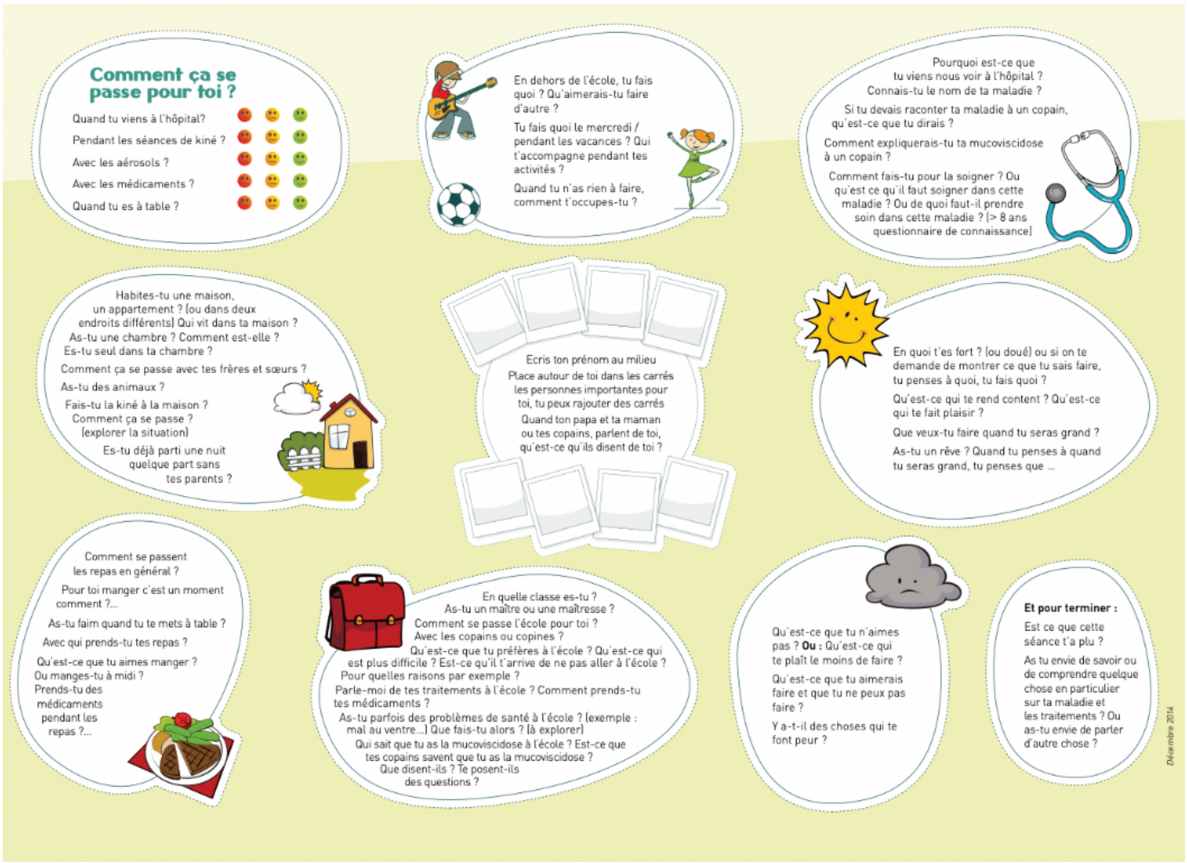


Figure 30 Exemple de diagnostic éducatif (enfant) (169-172)

4.4.2.3 Le programme personnalisé

L'éducateur, qui peut être médecin, infirmier, diététicien, kinésithérapeute ou même pharmacien, regroupe ces informations et les synthétise. Il rédige alors avec le patient et/ou les parents le contrat d'éducation. Il permet de regrouper les compétences et objectifs à atteindre. En effet, l'éducateur formule avec le patient les compétences à acquérir au vu de son projet et de la stratégie thérapeutique. Mais aussi sont discutées les modalités d'éducation et leur planification en fonction des disponibilités de chacun. Le patient réalise en quelque sorte un partenariat avec l'éducateur. L'éducateur recueille les données dans un dossier. Puis, les compétences négociées et planifiées sont communiquées sans équivoque au patient et aux éducateurs impliqués dans la mise en place et le suivi du patient lors des séances (168,170,173).

4.4.2.4 Les séances

Elles ont pour but, de faire atteindre les compétences et objectifs préalablement définis lors du programme personnalisé au patient. Elles sont des temps de rencontre, d'apprentissage mais aussi un moment de partage de connaissance autour de la maladie.
Les séances sont organisées en modules. Chacun d'entre eux représente un thème particulier (exemple : Séance 1 : Savoir décrire la mucoviscidose, ses traitements et agir face à des difficultés : Module 1 Exprimer le vécu de sa maladie ; Module 2 : connaitre sa maladie ; Module 3 : connaitre ses traitements ; Module 4 : Reconnaitre les signes d'exacerbation…)
Le déroulement des séances est le suivant :

- Avant la séance :

Il faut un temps de préparation qui permet d'assurer des conditions de travail optimales. Il faut connaitre chaque patient et son diagnostic éducatif, définir un lieu. Définir et acquérir le matériel pédagogique et les outils nécessaires à la réalisation de la séance, définir la durée ainsi que les éducateurs (au minimum deux), et recruter le public ciblé en fonction de l'évolution de la pathologie et aussi de la tranche d'âge

- Pendant la séance :

Il faut d'abord identifier s'il s'agit de séance individuelle ou de séance collective. Dans les deux cas, il est important au début de la séance de présenter les éducateurs, les patients, la séance, les objectifs et compétences à atteindre. Ainsi que les outils pédagogiques mis en jeu et la durée de celle-ci. Il est important de rappeler qu'en aucun cas les séances ne sont notées ou sont une sorte de compétition. Elles sont là pour permettre au patient de devenir acteur de sa

maladie, d'être le plus autonome possible, d'acquérir des connaissances essentielles à son quotidien.

Lors de séance individuelle, le patient est face à face avec les éducateurs et peut être accompagné de son entourage. Elles sont plus souvent recommandées pour des personnes ayant une dépendance physique, sensorielle ou cognitive ou encore présentant des difficultés à se retrouver en groupe. La séance dure en moyenne 30 à 45 minutes. On définit préalablement le lieu, les compétences à acquérir et les objectifs de la séance. On définit aussi les éducateurs, les techniques et les outils nécessaire à celle-ci. Elles se terminent par une évaluation et l'on peut transmettre un compte rendu de la séance au patient.

Les séances collectives se caractérisent par la présence simultanée de plusieurs patients au même moment. Elles favorisent les échanges d'expériences et de connaissances entre les patients atteints de mucoviscidose. Elles permettent également de connaitre le ressentie de chacun ainsi que devenir des sources de motivations entre eux. Elles sont propices au partage d'expérience et à la transmission des savoirs concernant leur mode de vie avec la mucoviscidose. Par leur convivialité elles sont susceptibles de rompre l'isolement et ainsi augmenter la réceptivité du patient à la démarche d'éducation.
Elles regroupent au minimum trois personnes. En fonction des tranches d'âge, le nombre de patient et la durée des séances seront différentes. Pour des enfants, les séances seront moins longues, coupées par des pauses si besoin et moins nombreuses. Elles sont aux alentours de 30 minutes pour 6 enfants. Quant aux adultes on est plutôt sur des groupes de 10 pour une séance d'une heure. Comme pour les séances individuelles, on termine la séance par une auto-évaluation et l'on transmet si besoin un compte rendu de la séance (168,172,174).

4.4.2.5 Les techniques et outils

Les techniques pédagogiques doivent permettre de faciliter les apprentissages, elles permettent de faire varier les stratégies de transmission d'information. Parmi elles, on retrouve : les exposés, le tour de table, les études de cas, le jeu de rôle, travaux pratiques, activité sportive, témoignage documentaire, technique du photolangage, remue-méninges.
Les outils quant à eux sont les matériaux utilisés qui permettent aux techniques pédagogiques d'être réalisées. Ils dépendent du message à transmettre et des caractéristiques des patients. Parmi les outils, on retrouve les supports d'informations : affiche, brochure, synthèse ; les supports d'animation : vidéo, bande audio, brochure, jeux, matériel de soin…

Si la compétence fait appel aux capacités cognitives (repérer, analyser), les techniques utilisées peuvent être dans ce cas un exposé, un schéma, des situations de problème à résoudre. S'il fait appel aux habilités gestuelles comme pratiquer et faire, alors les techniques utilisées devront être la manipulation et la démonstration. S'il faut faire acquérir une compétence concernant la communication comme informer, exprimer, expliquer alors il est recommandé d'avoir recours à des simulations du type jeux de rôles (170,174,175).

4.4.2.6 L'évaluation

A la fin de la séance ou d'un programme, une évaluation doit être réalisée. Elle permet de comparer les compétences acquises du patient avec celles attendues. Elle permet de savoir si la séance a été bénéfique ou si le programme a permis d'acquérir l'ensemble des compétences visées. Dans ce cas, on peut alors proposer d'approfondir le programme d'ETP. Si ce n'est pas le cas, il est possible de proposer de nouveau un programme d'ETP au patient reprenant les mêmes objectifs de façon différentes.

En plus de ces évaluation, l'ARS qui autorise le programme d'ETP pour quatre ans, oblige de recevoir un rapport d'activité et une évaluation annuelle du programme. Ainsi qu'une évaluation quadriennale et une demande de renouvellement de programme à envoyer 6 mois avant la date anniversaire de la quatrième année (174–176).

4.4.3 Vers une extension en officine

4.4.3.1 Un ETP cloisonné dans le milieu hospitalier

On constate qu'il existe une faible participation des pharmaciens d'officine dans les programmes d'ETP par rapport à leurs confrères en milieu hospitalier. Ceci peut s'expliquer par le fait que pour une grande partie des entretiens thérapeutiques du patient, les structures de réalisation sont les hôpitaux. De plus, on note l'absence d'inclusion de pharmacien d'officine dans les programmes d'ETP dans certaines régions.

L'hospitalo-centrisme est le plus gros obstacle à surmonter pour permettre le développement des programmes d'ETP en ville. Ce phénomène est lié à la facilité d'organisation de l'équipe de soins. Ils travaillent tous dans la même structure ; mais aussi grâce à leurs multiples réseaux de communication et la multidisciplinarité présentent aisément dans ce milieu (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, diététiciens, pharmaciens…).
Le milieu hospitalier met à disposition des équipes de soins, les moyens nécessaires afin de réaliser aux mieux les séances d'ETP. Parmi eux, on retrouve la mise en place des formations,

des locaux adaptés, des plateaux techniques et des outils pédagogiques spécifiquement conçus en interne. Mais aussi, le recrutement des patients atteints de pathologies chroniques et pouvant bénéficier ainsi de ces séances d'ETP est beaucoup plus évident qu'en ville. En effet avec les nombreux patients hospitalisés dans les différents services, par simple passage en chambre ou encore lors de la réalisation de conciliation médicamenteuse, il est possible de leur présenter ces programmes d'ETP et les inciter à les rejoindre. Bien souvent les patients hospitalisés sont présents à la suite de complications de leur pathologie. Il présente donc des facteurs de comorbidités ou des complications affectant leur mode de vie, ce qui est propice à la proposition d'intégrer un programme d'ETP.

En ville, ce qui retiens les pharmaciens et les autres soignants c'est le manque de temps et le défaut de rémunération. En effet, s'ils souhaitent se former, ils doivent avancer les frais mais aussi s'organiser afin d'assurer la continuité des soins dans leur établissement de santé. L'hôpital bénéficie lui d'une enveloppe budgétaire permettant de réaliser l'activité éducative dans de meilleur condition qu'en ville. On observe une iniquité financière entre milieu ambulatoire et milieu hospitalier. Mais aussi, les professionnels de santé soulignent un manque de coordination entre ville et hôpital. Beaucoup de patient intègrent les programmes d'ETP au cours de leur hospitalisation, cependant à leur sortie, leur dossier médical ne parvient pas au soignant de prise en charge en ville. Ainsi le médecin comme le pharmacien ne peuvent faire perdurer la qualité du suivi thérapeutique, et les actions éducatives. Toutes ces raisons constituent aussi une source de démotivation pour les professionnels de santé de ville.

4.4.3.2 Des moyens d'échange ville-hôpital : La création du dossier pharmaceutique et de mon espace santé

La création du Dossier pharmaceutique (DP) constitue une aide pour les professionnels de santé dans le suivi du patient. Il est vivement recommandé, pour les patients atteints de pathologies chroniques dont les patients atteints de mucoviscidose, de faire ouvrir le DP par le pharmacien. Celui-ci permet de simplifier le suivi dans leurs traitements, leurs hospitalisations, leurs suivis biologiques mais aussi leurs déplacements.

En effet, le DP recense pour chaque patient tous les médicaments délivrés au cours des douze derniers mois. Qu'ils soient dispensés en conseil ou sur ordonnance. Il permet de garder un historique des vaccins dispensés pendant 21 ans et un historique des médicaments biologiques pendant 3 ans.

Au départ le DP ne pouvait être consulté et alimenté uniquement par les pharmaciens d'officine, ce qui permettait de sécuriser la dispensation des médicaments. Avec le temps le

DP a élargi ses accès aux hôpitaux, mais aussi aux laboratoires. Cet élargissement vise à mieux coordonner l'action des professionnels de santé entre la ville et l'hôpital. Il améliore la coordination entre les professionnels de santé, et favorise le décloisonnement ville-hôpital.
Il constitue l'un des premiers pas dans l'incorporation du pharmacien d'officine dans l'équipe médicale.
Le DP était au départ créé dans l'unique but d'accompagner le patient via ce que l'on appelle DP-Patient. Il permet de sécuriser la dispensation des médicaments, limiter les risques d'interaction entre médicaments, d'éviter les redondances. Il aide le pharmacien à lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse, mais aussi d'aider à une délivrance exceptionnelle, comme un patient qui voyage et se retrouve à court de traitement. Avec le temps, le DP a développé de nouvelles fonctions comme le DP-Ruptures, DP-Alertes, DP-Rappels, DP-suivi sanitaire qui ont permis de mieux gérer les traitements des patients atteints de pathologies chronique dans leurs quotidiens(177). De plus, depuis le 5 avril 2023, la création du DP devient automatique sauf s'il y a opposition du patient dans un délai de six semaines, la durée d'affichage des traitements s'étend à douze mois et non quatre, il sera possible de voir la pharmacie dispensatrice du traitement et il est accessibles aux biologistes médicaux.
De plus, le 1er janvier 2022 la création de mon espace santé a été ouvert à tous. Cet espace permet de garder un contrôle sur ses propres données de santé, de les stocker, les partager avec les professionnels de santé. Ce carnet de santé virtuel permet de rappeler les vaccins à réaliser, communiquer avec des professionnels de santé, inscrire des mesures comme la tension ou le poids.
Ces deux outils permettent aux patients atteints de mucoviscidose de s'y retrouver plus facilement au travers des nombreuses données médicales, de pouvoir les consulter et même les compléter. Les patients atteints de mucoviscidoses étant suivi par le milieu hospitalier ainsi que le milieu ambulatoire ont un grand intérêt à ouvrir et consulter fréquemment ces deux outils. Cela facilite leur prise en charge dans les meilleurs conditions et délais.

4.4.3.3 Incorporation du pharmacien au sein des équipes médicales

Le pharmacien d'officine fait partie des acteurs de santé essentiels dans la prise en charge thérapeutique du patient atteint de mucoviscidose. Parmi les acteurs, on retrouve le médecin du CRCM, les autres membres du CRCM (kinésithérapeutes, infirmiers, diététiciens...), d'autres professionnels de santé hospitaliers, les professionnels impliqués dans le diagnostic, et les professionnels libéraux comme le médecin traitant et le pharmacien.

Le pharmacien d'officine participe donc aux objectifs de prise en charge de la maladie tels que :

- Éduquer le patient et/ou les parents,
- Identifier et traiter précocement les colonisations et les infections broncho-pulmonaires ;
- Maintenir un état nutritionnel optimal ;
- Améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, prévenir et traiter les exacerbations ;
- Améliorer la fonction CFTR ;
- Prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL, les troubles de statique rachidienne ;
- Assurer la prise en charge psychologique ;
- Améliorer la qualité de vie.(55)

En effet, le pharmacien détient un rôle d'écoute qui est primordiale dans la relation entre pharmacien et patient, notamment pour qu'une relation de confiance s'installe. Il est donc essentiel que le pharmacien rencontre au minimum une fois par mois son patient, il a l'avantage d'être disponible et accessible sans rendez-vous. C'est pourquoi, il se doit de toujours se montrer à l'écoute et attentif à son patient.

4.4.3.4 Attitude du pharmacien en tant qu'éducateur

Il faut savoir que dans les séances d'entretien thérapeutique, le pharmacien doit savoir retirer la casquette de sa fonction afin de porter celle d'éducateur. De plus, il doit apprendre à adopter une certaine posture et une certaine communication. L'éducateur doit savoir adapter son discours face à tout patient mais aussi à toutes situations. Pour ça, il doit savoir user de la communication verbale qui doit être claire et bien perçue ainsi que la communication non verbale, qui elle, renforce la communication orale. La communication verbale se retrouve dans la façon de respirer, l'intonation, ainsi que le phrasé. La communication non verbale se fait ressentir dans la posture, les gestes, le regard, les mimiques du visage.
Pour qu'une relation de confiance s'installe, l'éducateur doit écouter le patient, se montrer disponible physiquement, intellectuellement, et affectivement. Il doit savoir répartir le temps de parole, et laisser l'autre s'exprimer sans l'interrompre. On parle d'écoute active, dans laquelle quatre étapes entrent en jeu : reformuler, renforcer, résumer, recontextualiser.

- Reformuler permet de montrer que l'on a écouté et que l'on a bien compris.
- Renforcer transmet de la positivité au patient en valorisant les réussites.

- Résumer afin de faire le point, recentrer l'entretien.
- Recontextualiser pour préciser la pensée quand elle est imprécise ou trop floue.

Par ailleurs, l'éducateur doit être dans une posture d'empathie et non de sympathie. Il ne doit pas juger ni être moralisateur, il doit exclure ses propres idées, son opinion. Mais aussi toute tentative d'interprétation doit être exclu. L'environnement aussi joue un rôle essentiel, puisqu'il doit être au calme, ne pas y avoir de téléphone allumé, lors de l'entretien on ne doit pas être dérangé afin que celui-ci soit le plus efficace possible. Le pharmacien est bien placé dans ce rôle puisque dans son travail au quotidien il est amené à adopter une écoute active dans une posture d'empathie afin d'apporter les conseils les plus adaptés aux patients(174,178).

4.4.3.5 Le bénéfice d'incorporer le pharmacien dans une équipe de soins

La mucoviscidose est une maladie nécessitant un régime médicamenteux complexes à vie, mais aussi une approche multidisciplinaire dans laquelle le pharmacien joue un rôle essentiel. En effet de nombreux patients ont déclaré que l'implication du pharmacien dans leurs soins était bénéfique. Pour eux, les pharmaciens sont bien placés pour soutenir les patients atteints de mucoviscidose (*patient with CF (*PwCF)). Notamment dans les domaines comme l'observance, la gestion du régime de médicaments et celui de l'éducation sur les médicaments.

Une étude a été réalisé aux États-Unis. Elle consistait à intégrer des pharmaciens dans des équipes pluriprofessionnelles pour participer à des entretiens semi structurés enregistrés sur audio. Cinq thèmes sont ressortis de cette étude : tâche du patient, environnement externe, condition organisationnelles, éducation du patient, rôle et taches des pharmaciens(179).
Cette étude montre que les professionnels de santé ont identifié que le pharmacien détenait un rôle essentiel au sein de l'équipe médicale. Mais aussi, qu'il apporte de la valeur à l'équipe de soin. A de nombreuses reprises, on souligne que le pharmacien détient des compétences uniques en matière de connaissance sur le médicament.
Il est capable de reconnaitre les interactions médicamenteuses, d'optimiser le régime médicamenteux, former les patients ainsi que d'autres soignants sur les thérapeutiques mises en place. Il est même souligné qu'en tant qu'expert en médicaments, les pharmaciens sont en positions de force pour promouvoir l'éducation, la sécurité et l'observance des médicaments.

De plus, les soignants ont constaté que le maintien des soins au quotidien entraine des défis sociaux financiers et physiques pour les patients. Des solutions à ceux-ci peuvent être proposer par le pharmacien. Il peut donc fournir un soutien au patient, identifier avec lui les obstacles, demander des programmes d'aide aux fabricants, mais encore, comme dit

précédemment créer un plan de prise individualisé pour les médicaments. Mais aussi, le pharmacien fournie une aide clinique et une aide financière vitale.

Dans cette étude le patient lui-même indique qu'il ressent le besoin d'être accompagné par le pharmacien. En effet, il indique que le pharmacien apporte un atout et un impact positif sur la capacité à surmonter les difficultés du quotidien. Il est donc source de motivation. Il motive le patient à avoir une meilleur adhésion et observance thérapeutique. De plus, il permet d'améliorer de façon globale les soins, mais aussi l'adhésion des patients à leurs traitements. Il limite donc les coûts puisque l'adhésion est corrélée à la réduction des hospitalisations et des exacerbations.

D'autres études ont démontré que des patients accompagnés par un pharmacien, dans une même officine permettait d'avoir un traitement complet, un renouvellement toujours réalisé à temps, anticiper une panne ou une rupture temporaire. En effet, lorsque le patient a recours à plusieurs pharmacies, cela limite l'autonomie des patients et augmente le risque de ne pas avoir l'ensemble du traitement et donc ceci constitue un fardeau pour le patient.

Pour conclure, la participation du pharmacien aux soins de la mucoviscidose peut améliorer l'accès du patient aux médicaments et leur capacité à maintenir leur utilisation, il est donc indispensable dans l'équipe médicale.

4.4.3.6 L'éducation des patients concernant les traitements : un rôle du pharmacien

Une autre étude a été mise en place (180). L'objectif de cette étude est de définir les expériences et les besoins éducatifs des patients atteints de mucoviscidose vis-à-vis des traitements. Mais aussi d'étudier le rôle de la clinique externe et du pharmacien dans la résolution des difficultés rencontrées aux quotidiens.

On estime en moyenne qu'un patient atteint de mucoviscidose tourne autour de dix médicaments par jour. Ce qui nécessite donc une prise en charge par une équipe multidisciplinaire pour limiter les fardeaux de la maladie.

De plus, on constate que les patients atteint de mucoviscidose (PwCF) connaissent bien leur traitement mais ils ont du mal à maintenir une observance et une gestion des médicaments. Ils réclament que l'éducation soit faite par un pharmacien. En effet, les pharmaciens sont bien placés pour améliorer l'utilisation de la pharmacie en diminuant le nombre de pharmacies fréquentées, en coordonnant les renouvellements et en élargissant l'accès aux médicaments. Ils sont reconnus en tant qu'experts en médicaments dans l'équipe de soin aussi bien par les soignants que par les patients.

Cette étude met en avant 30 participants qui ont été interviewés sur leurs expériences quant à l'utilisation des médicaments, les besoins en éducation sur les médicaments, l'expérience vis-à-vis de la maladie et les interactions entre les pharmaciens.
Les résultats obtenus ont amené à conclure que le fait de fréquenter de nombreuses pharmacies n'est pas adapté à la prise en charge des patients, les patients signalent :

- Qu'ils rencontrent des difficultés d'accès aux médicaments
- Qu'ils rencontrent des difficultés à coordonner les renouvellements
- Que les horaires d'ouverture, la perte de médicaments, le manque d'intimité et les consultations téléphoniques sont des obstacles dans leur quotidien.

Ainsi, les patients concluent qu'avoir une même pharmacie permet de mieux adhérer aux traitements. De plus, les patients étaient satisfaits de l'éducation sur les médicaments dispensée par les pharmaciens. Les termes utilisés sont simples et faciles à comprendre. De plus, les sujets choisis relèvent des attentes du patient. Effectivement, les patients atteints de mucoviscidose connaissent bien leurs traitements mais ils souhaitaient des informations supplémentaires sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les médicaments en générales. Ces informations ont donc été dispensé par les pharmaciens lors des rencontrent avec les patients.
Cette étude nous amène à conclure que les pharmaciens sont appréciés comme des experts en médicaments. Ils soutiennent les soins en soutenant l'observance des régimes médicamenteux complexes, en favorisant la fréquentation d'une même pharmacie, en augmentant l'accès aux médicaments et en fournissant une formation complète et claire sur les médicaments.

4.4.3.7 Des pharmaciens qualifiés

Il est important de noter que chez les professionnels de santé dont les pharmaciens d'officine, des lacunes importantes existent en ce qui concernent le concept d'ETP. Parmi eux, on retrouve ceux qui n'ont aucune connaissance de l'ETP, ceux qui sont réticents à cette démarche éducative et ceux qui la confondent avec les conseils délivrés au comptoir ou encore avec les entretiens pharmaceutiques. Ceci s'explique entre grande partie par le manque de formation à cette pratique.

Aujourd'hui la formation à l'ETP est réalisée lors du parcours universitaire. En effet, dès la troisième année de pharmacie la formation à l'ETP se met en place. Ceci permet de valider la formation de 40h lors des études. Ainsi dès l'obtention du diplôme, il est possible pour le nouveau pharmacien d'intégrer le programme d'ETP. Il est important de souligner que le

pharmacien est le seul professionnel à l'écoute et disponible à n'importe quel moment sans rendez-vous. Ainsi l'incorporer dans les programmes d'ETP, permet d'améliorer les relations de confiance qu'il entretient avec ses patients, et d'assurer une assiduité de ceux-ci dans les séances.

Grâce à la mise en place de la loi hôpital patient santé territoire (HPST) du 21 juillet 2009, la coordination hôpital-ville s'est renforcée. Cette loi a en plus permis l'incorporation des professionnels de santé dont le pharmacien d'officine dans l'ETP. En effet, il répond à l'appel et incorpore son savoir dans la pratique tel que :

- L'expertise pharmaceutique,
- La posture d'écoute et d'accompagnement pertinente et adaptée aux besoins de chaque patient,
- La mise en réseau avec les autres professionnels de santé.

Le pharmacien est le spécialiste du médicament. Ce rôle lui est attribué par les études complètes qu'il réalise. Il étudie le médicament dans tous les domaines, qu'il s'agisse de l'ordre pharmacocinétique, pharmacologique et pharmacodynamique. C'est pourquoi il détient une place très importante dans l'équipe de soin. Il va porter son attention lors des prescriptions et dispensations sur les interactions médicamenteuses, les contre-indications en fonction de la pathologie du patient, mais aussi et surtout les posologies. Il est le garant du bon usage du médicament. Il est capable de communiquer les effets indésirables de manière adaptée, hiérarchisée, rigoureuse en mettant en place avec les patients des moyens de reconnaissances des signes. Son rôle ne s'arrête pas là, puisqu'il apporte les solutions concernant les conduites à tenir. On considère, d'autant plus, que parmi les compétences à acquérir lors de la formation d'ETP, le pharmacien partage nombreuses d'entre-elles, notamment les compétences pédagogiques et d'animations mais aussi les compétences méthodologiques et organisationnelles. Le pharmacien, au côté du médecin va apporter la notion de projet thérapeutique. Cette notion vise l'adhésion du malade à son traitement, qu'il devienne acteur lui-même au quotidien, épaulé bien sûr par le réseau médical. Par la dispensation des traitements, le pharmacien offre un soutient confiant notamment vis-à-vis des craintes, des doutes. Il doit se montrer à l'écoute, attentif aux besoins, aux questions et aux doutes du patient. Il devient alors un médiateur entre le patient et le médecin.

Il détient, contrôle et dispense des médicaments, il incarne le médicament. C'est un conseiller de référence pour l'usage des médicaments. Il établit une passerelle entre savoir et application des gestes, et des comportements. Il représente la proximité, la présence, la permanence et la disponibilité au près du patient (181–183).

4.4.3.8 Implication des pharmaciens dans l'ETP

Dans l'éducation thérapeutique, le pharmacien se voit recevoir de multiples rôles. Parmi ces rôles, on retrouve celui de sensibiliser, d'informer, promouvoir la prévention et le dépistage. En effet le pharmacien est de plus en plus sollicité sur les thèmes de prévention, de dépistage et d'information. Il participe aux campagnes de sensibilisation et de prévention (asthme, tabac, diabète, cancer…). Il représente la liaison entre les patients, les professionnels de santé mais aussi les institutions sociales. C'est pourquoi la formation à l'ETP permet de développer et ainsi améliorer les compétences en termes de communication.
Une autre mission est celle du soutien et de l'accompagnement des patients. Comme le pharmacien intervient après le diagnostic, il est donc dans une position de médiateur entre la consultation avec son médecin et la mise en place des traitements dans son quotidien. L'explication et les informations transmises sur la pathologie et les traitements sont du ressort du pharmacien. Il est là pour renforcer, rectifier certaines données concernant la maladie, les traitements, leur efficacité mais aussi les effets secondaires. Incarnant le médicament, le pharmacien se doit de promouvoir le bon usage du médicament, apprendre et renforcer les techniques particulières pour la prise des médicaments.

Comme cité ci-dessus, le pharmacien doit faire le nécessaire pour le patient pour la mise en place d'un plan thérapeutique clair et détaillé. Le document fourni ne doit pas être confondu avec l'ordonnance, la notice, ni les inscriptions sur les boites. Il s'agit d'un feuillet spécialement conçu pour le patient, daté et marqué du cachet du pharmacien. Spécialiste du médicament, le pharmacien permet au patient d'apprendre et se familiariser avec ces traitements ainsi que les dispositifs. Il sert donc d'aide à la performance et à l'autonomie pour la manipulation. Mais aussi il va aider le patient à l'apprentissage de l'auto-surveillance. Il est important de noter que la pharmacie d'officine représente le premiers recours aux soins avant les urgences. C'est pourquoi le pharmacien joue un rôle crucial dans la gestion des rechutes, effets indésirables, dépression ou tout autre incident. Il se doit de fournir les conseils d'urgences, l'orientation de qualité (183,184).

De plus, le pharmacien dispose de nombreux atouts pour participer à l'éducation thérapeutique du patient. Parmi eux, on note la proximité géographique (il existe énormément de pharmacie sur l'ensemble du territoire), l'accessibilité et la disponibilité du pharmacien sur la journée, le contact fréquent avec le public, la connaissance de la patientèle (contexte familial, socioprofessionnel, information sur l'entourage, mais aussi l'historique médicamenteux). Mais aussi la relation de confiance installée avec ses patients, leur rôle de

professionnel de santé auprès du public, et leur formation tant à la fois scientifique, professionnelle et humaine (166,184).

4.4.3.9 Les patients pouvant bénéficier de l'ETP

Le code la Santé Publique définit l'article suivant : L.1161-2 : « *les programmes d'éducation thérapeutique du patient sont conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la Santé. Ces programmes sont mis en œuvre au niveau local, après autorisation des agences régionales de santé. Ils sont proposés au malade par le médecin prescripteur et donnent lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé. Ces programmes sont évalués par la Haute Autorité de santé* ». On comprend donc que c'est au médecin de juger de la nécessiter de proposer un ETP à un « malade ». Par « malade » on entend donc les patients atteint d'une ou plusieurs affections longue durée, d'une maladie rare, ou encore d'un ou plusieurs problèmes de santé considérés comme prioritaires au niveau régional (185). Avec le temps et la mise en place de la loi HPST, l'ETP s'est vu élargir ces offres. En effet, le médecin prescripteur est en droit de proposé aux patients la participation à de l'ETP ainsi que les autres professionnels de santé du secteur hospitalier mais aussi du secteur ambulatoire (186).

La loi HPST intègre au parcours de soins des patients l'ETP, et incite le pharmacien à s'y engager en partenariat avec d'autres professionnels de santé. L'article 38 de la loi HPST indique que le pharmacien d'officine peut « *participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5* du Code de la santé publique ». Outre l'amélioration de l'observance médicamenteuse, le pharmacien se doit d'informer sur la prévention et le dépistage, soutenir et accompagner les patients. Il doit expliquer et informer sur la pathologie et les traitements ainsi que prévenir l'iatrogénie (181,185,187). Cette loi permet aux divers professionnels de santé de devenir éducateur pour des programmes d'ETP. Ce qui favorise un recrutement plus large de patient. En effet, le recrutement des patients pouvant bénéficier de séances d'ETP restait difficile en ville. Il était beaucoup plus abordable en milieu hospitalier. Il est vrai que les patients y séjournant sont des patients pris en charge pour leur pathologies chroniques présentant des facteurs de comorbidités ou encore des complications pouvant affectées leur mode de vie. Ainsi l'élargissement de la formation ETP aux professionnels de santé, le développement de nouvelle mission pour les pharmaciens permettent d'aller recruter des patients. Ces patients ont la particularité de présenter des difficultés concernant leur pathologie, leur traitement, leur compréhension, leurs habitudes de vie et alimentaires etc…

4.4.3.10 Les séances d'ETP pouvant être encadré par un éducateur pharmacien d'officine

De nombreux outils, et illustrations de séances sont disponibles sur le site du GETHEM. Voici quelques séances qui pourraient être encadré par les pharmaciens(188–191).

4.4.3.10.1 Thème de la séance : psycho-sociale

Cette séance est à destination des patients adultes atteints de mucoviscidose. Elle vise à rendre autonome les patients atteints de mucoviscidose. La compétence ciblée par cette activité est « faire valoir ses droits ». L'objectif est le suivant : « Connaitre ses droits et les aides sociales permettant de prendre son indépendance ».
La séance comprend trois étapes. Une première activité utilisant l'outil : « les cartes Jules ». Il s'agit d'expliquer que : « Jules est un jeune adulte qui souhaite prendre son indépendance ». Cet outil vise à faire réfléchir les patients à des solutions face aux difficultés rencontrées par Jules. En effet, chaque carte illustre sur le recto une situation et sur le verso la solution. Durant la séance les patients échangent et réfléchissent ensemble. Pour s'assurer de la compréhension du sujet, la séance se poursuit avec un jeu de texte à trou. Puis les éducateurs clôturent en délivrant une brochure d'information pouvant leur être utile à l'avenir.

Le pharmacien étant souvent la dernière personne que l'on consulte dans la chaine de soin, il est possible qu'on lui pose d'avantages de question concernant les traitements ainsi que les aides pouvant être accordées aux patients. Le patient est assez en confiance avec leur pharmacien et peuvent donc exposer des difficultés rencontrées. C'est pourquoi il me semble que le pharmacien accompagné d'une assistante sociale pourrait très bien être les éducateurs et encadrer cette séance.

4.4.3.10.2 Thème de la séance : Respiration

La séance est destinée aux adultes, comme adolescents et enfants accompagnés ou non d'un tiers. L'objectif de cette séance consiste à repérer les signes d'alerte d'exacerbation et réagir face à ceux-ci. La séance se déroule en deux temps. La première partie permet aux patients ou tiers d'énoncer à haute voix la chronologie des exacerbations rencontrées. Puis faire noter chaque signe sur un post-it, leur proposer de les classer selon leur gravité. On poursuit, dans la seconde partie, en leur demandant d'expliquer la conduite à tenir face à celles-ci. Cette séance vise à établir un lien entre les signes d'exacerbations et la conduite à

tenir. Ainsi que comprendre l'intérêt de la mise en place d'un plan d'action. Il leur est remis par la suite un plan d'action nominatif.

Sous ce même thème, il existe des outils développés à destination des adultes et adolescents, mais aussi pour les enfants. Il s'agit respectivement de jeux de cartes Clovis, ainsi que le jeu de cartes Charlotte. L'objectif est de réagir face à des signes d'exacerbation. Il s'agit dans les deux cas d'une mise en situation d'un patient atteint de mucoviscidose subissant un épisode d'exacerbation. Chaque carte donne une solution pouvant être réaliser par le patient (Clovis ou Charlotte). Le but est de justifier la réalisation ou non de la proposition faite sur la carte.

Lors des renouvellements de traitements, de la délivrance ou bien même avant de se diriger vers le médecin, le patient peut ressentir des signes d'exacerbations et en parler à son pharmacien. Il apporte donc les conseils essentiels, vérifie l'observance des traitements ou redirige vers des professionnels de santé lorsque cela lui semble nécessaire. Il est donc possible que le pharmacien encadre ces séances en coordinations avec un médecin, un kinésithérapeute ou même un infirmier.

4.4.3.10.3 Thème de la séance : Gestion des médicaments

La séance est dirigée pour tous les patients, mais elle sera adaptée au cas par cas. Lors de cette séance, l'objectif est de réaliser avec le patient le plan de prise idéal et adapté à son quotidien. Le patient peut apporter l'ensemble de ses traitements lors de la séance. Cela permet au patient de se repérer avec les boites mais aussi avec la forme de comprimé. La séance permet de revoir l'indication des traitements, leurs mécanismes d'action ainsi que leur moment de prise le plus propice dans la journée. Mais aussi d'identifier les potentielles interactions et les contre-indications.
Comme nous le savons, le pharmacien est expert en médicament. Qui de mieux placer que le pharmacien pour encadrer ce type de séance ?

5 Conclusion

La mucoviscidose est une maladie multiviscérale. Bien qu'inconnue au départ, elle a été source de nombreuses recherches. L'expansion des associations comme Vaincre la mucoviscidose, ou encore l'Association Grégory le Marchal ont permis d'étendre cette pathologie à la connaissance de tous. Le dépistage systématique depuis 2002 a permis une prise en charge plus précoce des nouveaux nés diagnostiqués atteints de mucoviscidose. Les centres de références et de ressources de la mucoviscidose (CRCM) ont eux aussi jouer leur rôle dans le dépistage. En effet, cette maladie rend l'activité pluridisciplinaire primordiale. Elle implique CRCM, hôpitaux, infirmiers, pharmaciens, diététiciens.

L'évolution de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de la mucoviscidose a permis de voir une évolution favorable quant à la durée de vie des patients. Celle-ci dépasse les 50 ans de nos jours. Certes le nombre d'enfants touchés reste quasiment identiques d'année en année mais le nombre d'adultes lui s'est vu augmenté ce qui signifie que ces mêmes patients vivent plus longtemps. Cette expansion vers l'âge adulte du nombre de patients atteints est permise par la découverte de nouveaux traitements, la mise en place d'accompagnement pluridisciplinaire. En effet, cela permet une meilleure prise en charge par les professionnels de santé. Quant aux pharmaciens, ils sont d'autant plus formés qu'auparavant et donc plus aptes à la prise en charge du patient. Ceci est notamment possible par la création des entretiens thérapeutique du patient et à son élargissement concernant les professionnels de santé pouvant devenir éducateur.

Après avoir effectué des rappels sur la pathologie en déclinant la description de celle-ci, la physiopathologie et le diagnostic. Nous avons ensuite abordé l'ensemble de l'arsenal thérapeutique en fonction des différentes atteintes. Pour terminer, il m'a semblé essentiel d'accentuer la thèse sur l'intérêt que pouvait apporter le pharmacien d'officine. En effet, depuis quelques années maintenant, le pharmacien a connu une évolution professionnelle. Il a dû accueillir de nouvelles missions et s'armer de nouvelles compétences et connaissances. L'arrivée du Covid-19 a permis aussi l'expansion de celles-ci comme la réalisation de test rapide d'orientation diagnostic, la vaccination covid-19 puis un élargissement au rappels vaccinaux pour tout patient âgé de plus de 16 ans, la mise en place des entretiens pharmaceutique du patient ou encore les entretiens thérapeutiques du patient…

Il est vrai que le pharmacien a trouvé sa place dans l'équipe pluridisciplinaire mise en avant pour les ETP. La dernière partie de la thèse est vouée à montrer que le pharmacien joue un rôle crucial dans la prise en charge du patient. Il est considéré comme l'un des acteurs de santé au plus proches de sa patientèle par sa facilité de rencontre et sa disponibilité tout au long de la semaine. Il est connu pour être l'expert du médicament. Il détient un rôle phare dans l'ETP. Celui-ci vise à prévenir les effets indésirables, les détecter, les signaler, rechercher toute potentielle interaction, proposer un plan de prise, s'assurer de l'observance et l'adhésion thérapeutique. Dans cette partie, nous avons pu aborder son rôle, ainsi que le regard que porte le patient sur son pharmacien, sa proximité et l'intérêt de l'incorporer dans les équipes pluriprofessionnelles de l'ETP. Pour terminer nous avons même donner l'exemple d'ateliers où le pharmacien pourrait être éducateur.

Cependant la mise en place de ces ateliers, ces séances reste compliquée. En effet, la réalisation des séances d'ETP demande un temps considérable, et devient même chronophages. Le recrutement est difficile, les patients ne sont pas toujours demandeurs ou n'accordent pas forcément d'intérêt à y participer. Il faut aussi souligner le manque de formations proposées aux professionnels de santé ainsi que l'hospitalocentrisme. Sachant que l'ETP nécessite une mise en place complexe des ateliers, une collaboration pluriprofessionnel, un lieu dédié spécifiquement. Le pharmacien d'officine étant un acteur de santé essentiel, il pourrait se voir réaliser des entretiens pharmaceutiques à l'officine adaptés au patient atteint de mucoviscidose. Ceux-ci permettraient une analyse du mode de vie, des traitements, des effets indésirables rencontrés ainsi que les difficultés signalées par le patient. Il nécessiterait une demande à effectuer auprès de l'ARS. Cela se réalisera t'-il peut-être dans les années à venir ?

6 Bibliographies:

1. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. Physiol Rev. janv 1999;79(1 Suppl):S3-22.
2. Barben J. First description of cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 1 janv 2021;20(1):183.
3. Professeur Daniel Peckham. Thirties [Internet]. Cystic Fibrosis Medicine. 2021 [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: https://cysticfibrosis.online/history/
4. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. Am J Dis Child. 1 août 1938;56(2):344-99.
5. Farber S, Shwachman H, Maddock CL. Pancreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. J Clin Invest. nov 1943;22(6):827-38.
6. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome: V. Genetics of Cystic Fibrosis of the Pancreas With a Consideration of Etiology. Am J Dis Child. 1 juill 1946;72(1):62-80.
7. Di Sant'agnese P, Darling RC, Perara GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. AMA Am J Dis Child. nov 1953;86(5):618-9; discussion, 619.
8. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. Hum Gene Ther. avr 1995;6(4):445-55.
9. Knowles M, Gatzy J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. N Engl J Med. 17 déc 1981;305(25):1489-95.
10. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
11. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 8 sept 1989;245(4922):1073-80.
12. Berger HA, Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Howard PW, Maurer RA, et al. Identification and regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-generated chloride channel. J Clin Invest. oct 1991;88(4):1422-31.
13. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. Science. 12 juill 1991;253(5016):202-5.
14. HAS. Haute Autorité de Santé. 2009 [cité 10 juin 2022]. Le dépistage néonatal systématique de la mucovsicidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_765713/fr/le-depistage-neonatal-systematique-de-la-mucovsicidose-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-apres-5-ans-de-fonctionnement
15. Tifanny Burnet, Jason Dorsey, Chris Mendoza, Angella Minucci, Lou Reinbold, Lan Wang. Cystic Fibrosis Foundation. 1955. About Cystic Fibrosis | Cystic Fibrosis Foundation. Disponible sur: https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis
16. Lydie Lemonnier, Clémence Dehilotte. Registre français de la mucoviscidose, bilan des données 2020 [Internet]. 2022 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapporrt_annuel_2020_v3_0.pdf
17. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. Front Pharmacol [Internet]. 2016 [cité 9 juin 2022];7. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00275
18. Annalisa Orenti, Anna Zolin, Andreas Jung, Jacqui van Rens. ECFSPR Annual Report

2020,. 2020;1:163.
19. Claude Férec, équipe Génétique moléculaire et épidémiologie génétique. Inserm. 2017. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/
20. Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. Rev Francoph Lab. 1 déc 2007;2007(397):25-36.
21. Suzan F, Paty AC, Aouba A, Ravilly S, Jougla E. CL022 - Évolution de la mortalité liée à la mucoviscidose en France sur la période 1981-2005. Arch Pédiatrie. 1 juin 2010;17(6, Supplement 1):6-7.
22. Corvol H, Taytard J, Tabary O, Le Rouzic P, Guillot L, Clement A. Les enjeux de la médecine personnalisée appliquée à la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 juill 2015;22(7):778-86.
23. Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murris-Espin M, Corvol H, et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. Rev Mal Respir. 1 oct 2016;33(8):658-65.
24. Céline Brouard. ResearchGate. 2013 [cité 30 juin 2022]. Figure 1.5-Représentation schématique de la structure tertiaire de la... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-la-structure-tertiaire-de-la-proteine-CFTR_fig4_292151058
25. Férec C. La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique. médecine/sciences. 2011 2010;18.
26. Des Georges M, Guittard C, Claustres M. Les bases moléculaires de la mucoviscidose en France : plus de 300 mutations et 506 génotypes différents sont en cause. médecine/sciences. 1998;14(12):1413.
27. Carnoy Christophe. mucoviscidose EC broncho-pulm 2023.pdf [Internet]. 2023. Disponible sur: https://moodle.univ-lille.fr/pluginfile.php/211016/mod_resource/content/5/mucoviscidose%20EC%20broncho-pulm%202023.pdf
28. Pascale Fanen, Afia Hasnain. Mucoviscidose et Gène CFTR [Internet]. 2001. Disponible sur: https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/209077/mucoviscidose-et-g-ne-cftr
29. Brussel UZ. Les maladies récessives autosomiques - Génétique [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.uzbrussel.be/fr/web/centrum-voor-medische-genetica/%2Ffr%2Fweb%2Fcentrum-voor-medische-genetica%2Fles-maladies-r%25C3%25A9cessives-autosomiques
30. Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. Ann Nestlé Ed Fr. 2006;64(3):101-9.
31. Stern M, Picard C, Grenet D. Mucoviscidosis in adults. Presse Médicale Paris Fr 1983. 1 mars 2002;31:263-70.
32. Fondation Recherche Médicale. Fondation pour la Recherche Médicale. Tout savoir sur la mucoviscidose. Disponible sur: https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/mucoviscidose/focus-mucoviscidose
33. Deneuville E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. Rev Francoph Lab. 1 déc 2007;2007(397):37-42.
34. Gabriel BELLON, Robert GILLY, Georges SIMON. Encyclopædia Universalis. 2023. MUCOVISCIDOSE ou FIBROSE KYSTIQUE DU PANCRÉAS. Disponible sur: https://www.universalis.fr/encyclopedie/mucoviscidose-fibrose-kystique-du-pancreas/
35. Beryl J. Rosenstein, MD, Johns Hopkins. Manuels MSD pour le grand public. 2021 [cité 8 juill 2022]. La mucoviscidose - Problèmes de santé infantiles. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/la-

mucoviscidose/la-mucoviscidose
36. Aleksander Edelman, Noélie Davezac. Mucoviscidose, CFTR et fonction pancréatique – Cystic fibrosis, CFTR and pancreatic function. Métabolismes Horm Diabètes Nutr. juill 2007;12:177-81.
37. Dominique Turck. FMC-HGE. 2013. La mucoviscidose les atteintes digestives. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-mucoviscidose/
38. Sarles J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose : approche physiopathologique. Arch Pédiatrie. mai 2012;19:S20-2.
39. Association Vaincre la mucoviscidose. Vaincre la Mucoviscidose. 2014. Symptômes digestifs. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs
40. association Grégory le Marchal. Association Grégory Lemarchal.org. 2007. La mucoviscidose, c'est aussi des troubles digestifs handicapants. Interview du Docteur Marc Stern, pneumologue. Disponible sur: https://association-gregorylemarchal.org/actualites/la-mucoviscidose/la-mucoviscidose-cest-aussi-des-troubles-digestifs-handicapants-interview-du-docteur-marc-stern-pneumologue/
41. Patrice Tran Ba Huy. Entre ORL: Mucoviscidose, PNS et otite séromuqueuse:parentés et discordances. 1 nov 2013;1:1-4.
42. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose [Internet]. 2017 [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
43. association Grégory le Marchal. Association Grégory Lemarchal. 2007. Quels sont les symptômes de la mucoviscidose ? Association Grégory Lemarchal. Disponible sur: http://www.association-gregorylemarchal.org/
44. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Problèmes posés par les maladies génétiques [Internet]. 2010 [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item31/site/html/cours.pdf
45. Patrick Lebecque. Medipedia. 2014. Mucoviscidose - Symptômes. Disponible sur: https://medipedia.be/fr/mucoviscidose/symptomes
46. Association CF sources Vertex Pharmaceuticals. CFSource. 2022 [cité 13 juill 2022]. CFSource - Autres organes atteints. Disponible sur: https://www.cfsource.ch/fr/symptomes/autres-organes-atteints
47. Ameli. Dépistage de la mucoviscidose et conseil génétique [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage
48. MHEMO. MHEMO.fr. 2019. Le rôle du diagnostic génétique. Disponible sur: https://mhemo.fr/le-diagnostic/le-diagnostic-genotypique/le-role-du-diagnostic-genetique/
49. Conseil de l'Europe. Diagnostic préimplantatoire et prénatale [Internet]. 2015. Disponible sur: https://rm.coe.int/inf-2015-6-f-dpi-dpn/1680a59d55
50. Paterlini Bréchot P, Mouawia H, Saker A. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. janv 2011;18(1):111-8.
51. Aurore HV. Haute Autorité de santé. 2015;96.
52. Munck A, Cheillan D, Girodon E, Nguyen Khoa T, Wizla N, Audrezet MP, et al. Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : aspects pratiques et perspectives. Perfect En Pédiatrie. juin 2019;2(2):163-71.
53. Société Nationale Francaise de Gastro-Entérologie. SNFGE.org. 2017. Conseils de prise en charge de la mucoviscidose pour le gastroentérologue adulte | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/conseils-de-prise-en-charge-de-la-mucoviscidose-pour-le-

gastroenterologue-adulte
54. CRMR Mucoviscidose. pnds_affections_liees_ou_associees_a_cftr-vf.pdf [Internet]. 2021 [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_affections_liees_ou_associees_a_cftr-vf.pdf
55. CRM Lyon. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 7 juill 2022]. pnds_2017_vf1.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
56. HAS. Haute Autorité de Santé. 2017. Mucoviscidose. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose
57. Langeard C, Minguet G, Guéganton L, Cam P, Faquet C, Lombrail P, et al. L'expérience professionnelle du médecin hospitalier à l'épreuve du dépistage : le cas de l'annonce du diagnostic de la mucoviscidose. Rev Fr Aff Soc. 2011;(2-3):80-102.
58. Beucher J, Leray E, Deneuville E, Roblin M, Pin I, Bremont F, et al. Psychological Effects of False-Positive Results in Cystic Fibrosis Newborn Screening: A Two-Year Follow-Up. J Pediatr. mai 2010;156(5):771-776.e1.
59. institut Pasteur. Institut Pasteur. 2015. Mucoviscidose. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose#-linstitut-pasteur
60. Giniès JL, Urban T. Prise en charge du patient mucoviscidosique. Rev Francoph Lab. 1 déc 2007;2007(397):73-7.
61. L'ordre des masseurs-kinésithérapeute. Ordre des masseurs-kinésithérapeutes. 2019. La place de la kinésithérapie dans la prise en charge de la mucoviscidose. Disponible sur: https://www.ordremk.fr/actualites/patients/la-place-de-la-kinesitherapie-dans-la-prise-en-charge-de-la-mucoviscidose/
62. Barthe J, Delaunay J. Kinésithérapie dans la mucoviscidose. J Pédiatrie Puériculture. 1 mai 1988;1(4):215-9.
63. Vaincre la mucoviscidose. Kinésithérapie | Vaincre la Mucoviscidose. 2011. guide_kinesitherapie_2011.pdf. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide_kinesitherapie_2011.pdf
64. PARI GMBH. PARI: les maladies respiratoires. 2023. La nébulisation pour traiter la mucoviscidose - PARI. Disponible sur: https://www.pari.com/fr/les-maladies-respiratoires/la-mucoviscidose/la-nebulisation-pour-traiter-la-mucoviscidose/
65. Association Muco.be. Muco.be. 2022. Aérosolthérapie. Disponible sur: https://www.muco.be/fr/cest-quoi-la-muco/traitement/aerosoltherapie/
66. Association Vaincre la mucoviscidose. Vaincre la Mucoviscidose. 2014. Vaincre la mucoviscidose: Aérosols. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/aerosols
67. DUBUS,Jean Christophe, CRCM de Marseille. Muco-CRCM, la jungle des nébuliseurs. 2019. La jungle des nébuliseurs. Disponible sur: https://muco-cftr.fr/downloads/congres/JS2019/4.1-La_jungle_des_nebuliseurs-JC_DUBUS.pdf
68. Le Roux,P, Le Luyer,B. Traitements inhales bronchodilatateurs et fluidifiants dans la mucoviscidose. ScienceDirect. sept 2003;1à(2):S358-63.
69. Association Vaincre la mucoviscidose, SOS mucoviscidose, société francaise de pédiatrie, agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. HAS santé pneumologie et infectiologie. 2022. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (pneumologie et infectiologie). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf
70. Igor,Père, Lyara,Clément. Techno-Science.net. 2023. Mucoviscidose - Prise en charge et traitement de la maladie. Disponible sur: https://www.techno-science.net/glossaire-

definition/Mucoviscidose-page-7.html
71. comité permanent d'experts. VIDAL. Vidal « Salbutamol ». Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche.html
72. comité permanent d'experts. VIDAL. Vidal « Terbutaline ». Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche.html
73. comité permanent d'experts. VIDAL. Vidal « Formotérol ». Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche.html
74. comité permanent d'experts. VIDAL. Vidal « Salméterol ». Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche.html
75. HAS. has-santé/bat_fiche_srh_pulmozyme. 2004. Pulmozyme®- Dronase alpha. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bat_fiche_srh_pulmozyme.pdf
76. Boulin,Pauline, Genoud, Mylène. Mucoviscidose nébulisation et physiothérapie: Influence de la séquence entre nébulisation et désencombrement lors de la séance de physiothérapie sur la fonction respiratoire et la qualité de vie du patient atteint de la mucoviscidose [Internet]. [Genève]: Haute école de santé Genève; 2013. Disponible sur: https://core.ac.uk/download/pdf/20661135.pdf
77. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(9). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001506.pub4/full/fr
78. Fèrec,C, Garber,K, Visootsak J, Warren,S. Problèmes posés par les maladies génétiques Item 54 – UE 3 – L'enfant handicapé : orientation et prise en charge [Internet]. 2010 [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/CH-41.html
79. Association Vaincre la mucoviscidose. Vaincre la Mucoviscidose. 2014. La mucoviscidose: symptomes respiratoires: antibiotiques. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/antibiotiques
80. ANAES-SFP. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose* Pneumologie et infectiologie [Internet]. 2003. Disponible sur: https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/7159.pdf
81. comité permanent d'experts. VIDAL. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. Disponible sur: https://www.vidal.fr/
82. Traitements visant à combattre les infections fongiques qui provoquent une aspergillose broncho-pulmonaire allergique chez les personnes atteintes de mucoviscidose [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD002204/CF_traitements-visant-combattre-les-infections-fongiques-qui-provoquent-une-aspergillose-broncho
83. Agarwal,Ritesh. Orpha.net. 2012. Orphanet: Aspergillose broncho pulmonaire allergique. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=1164
84. Conseil national de l'ordre des pharmaciens. Meddispar - Accueil [Internet]. 2005. Disponible sur: http://www.meddispar.fr/
85. Bui S, Dournes G, Fayon M, Bouchet S, Burgel PR, Macey J, et al. Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) et mucoviscidose : mécanismes, diagnostic et alternatives thérapeutiques. Rev Mal Respir. 1 mai 2021;38(5):466-76.
86. Base de données publiques des médicaments. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2013. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
87. Leroy,Sylvie. ABPA : Quelle place et quel antifongique pour quel patient ? (Asthme,

BPCO, DDB, ...) [Internet]. 2018. Disponible sur: https://splf.fr/wp-content/uploads/2018/11/ABPA-et-GREPI-2018-Dr-LEROY.pdf
88. Burgel,Pierre Régis. Aspergillus et mucoviscidose: Faut-il prescrire les traitements azolés [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/smfc/PDF1310/13-10-03.pdf
89. HAS. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [Internet]. 2006. Disponible sur: http://almacen-gpc.dynalias.org/webdav/publico/07-025-mucovisidose-guide_sans_lap.pdf
90. Derelle,J. Stratégies anti-inflammatoires dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 sept 2003;10:S370-5.
91. Abély,M. Traitement de l'inflammation bronchique dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 nov 2007;14(11):1350-5.
92. Lafoeste H, Regard L, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Complications aiguës respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique. Rev Pneumol Clin. oct 2018;74(5):267-78.
93. HAS. Oxygénothérapie à domicile: comission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies médicales. 17 avr 2012;19.
94. Addiction suisse. Sucht Schweiz (Production). 2000. Mucoviscidose: Respirer plus longtemps grâce à l'oxygénothérapie. Disponible sur: https://www.addictionsuisse.ch/actualites/article/mucoviscidose-respirer-plus-longtemps-grace-a-loxygenotherapie/
95. Déborah F, Johan G. 3 ÈMES RENCONTRES SPORT ET MUCOVISCIDOSE. 2018.
96. Gonzalez-Bermejo, J, Raherison-Semjen, C, Maitre, B, Leroyer, C, Mendoza, A, Luque, R, et al. SPLF: Rappels réglementaires et techniques pour l'oxygénothérapie de courte durée au domicile, dans le contexte de patients atteints de Covid19 grave hors milieu pneumologique. [Internet]. 2020 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/11/SPLF-COVID19-FOCUSO2-06112020.pdf
97. Boussaud V. Résultats de la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose – Results of lung transplantation in cystic fibrosis patients. MISE AU POINT. :7.
98. Morisse Pradier H, Sénéchal A, Philit F, Tronc F, Maury JM, Grima R, et al. Indications de la transplantation pulmonaire : sélection des candidats, critères d'inscription en liste d'attente, choix du type d'intervention. Rev Pneumol Clin. 1 févr 2016;72(1):87-94.
99. Macey J, Burgel PR, Marchand C, Dufeu N. Transplantation pulmonaire et mucoviscidose. Rev Mal Respir Actual. 1 sept 2016;8(3):213-6.
100. Falque L, Gheerbrant H, Saint-Raymond C, Quétant S, Camara B, Briault A, et al. Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019. Rev Mal Respir. 1 avr 2019;36(4):508-18.
101. Vantyghem MC, Moussaïd-Guennoun R, Perimenis P, Marcelli-Tourvieille S, Perez T, Wallaert B. Le diabète de la mucoviscidose chez l'adulte. Ann Endocrinol. 1 sept 2005;66(4):347-54.
102. Giniès JL, Bonnemains C. Stratégies de prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adulte jeune atteint de mucoviscidose. Nutr Clin Métabolisme. 1 déc 2005;19(4):254-9.
103. Debray D, Mas E, Munck A, Gérardin M, Clouzeau H. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S15-20.
104. HAS. Conférence de consensus Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. 2002. Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme Texte des recommandations (version courte). Disponible sur: https://www.has-

sante.fr/upload/docs/application/pdf/mucovisc_nutrition_gastro_court.pdf
105. HAS. pancréatine CREON (PANCRÉATINE) 35 000 U, gélule gastro-résistante Première évaluation [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/creon_pic_ins_avisdef_ct17809.pdf
106. comité permanent d'experts. VIDAL. CREON - VIDAL. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/creon-2374.html
107. Base de données publiques des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - CREON 25 000 U, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2013 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61529057&typedoc=R#RcpIndicTherap
108. comité permanent d'experts. VIDAL. DELURSAN 250 mg cp pellic. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/delursan-250-mg-cp-pellic-4866.html
109. HAS. acide ursodésoxycholique [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14743_URSOLVAN_PIS_EI_Avis1_CT14743.pdf
110. Base de données publiques des médicaments. URSOLVAN 200 mg, gélule, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2015. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254248.htm
111. Reix, Philippe, Durieu, Isabelle, Bellon, Gabriel. Orpha.net. 2009. Mucoviscidose urgence orphanet. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/fiche-de-regulation-samu.pdf
112. comité permanent d'experts. VIDAL. FORLAX 10g. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/forlax-10-g-pdre-p-sol-buv-en-sachet-7092.html
113. comité permanent d'experts. VIDAL. GASTROGRAFINE 370 mg Iode/ml sol buv/rect. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gastrografine-370-mg-iode-ml-sol-buv-rect-7348.html
114. comité permanent d'experts. VIDAL. INEXIUM 20 mg cp gastrorésis. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/inexium-20-mg-cp-gastroresis-11724.html
115. Desmazes-Dufe N, Hubert D, Burgel PR, Kanaan R, Vélea V, Dusser D. Déshydratation sévère, conséquence de la canicule d'août 2003 sur une cohorte d'adultes atteints de mucoviscidose. Presse Médicale. 1 mai 2005;34(9):647-8.
116. Association Vaincre la mucoviscidose. Vaincre la Mucoviscidose. 2016. Conseils d'été pour les patients atteints de mucoviscidose. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/2016/07/08/conseils-dete-pour-les-patients-atteints-de-mucoviscidose-1564
117. Gennari C, Fuchs A. Sport et mucoviscidose. La place de l'activité physique dans la prise en charge des patients. Kinésithérapie Rev. 1 févr 2016;16(170):36.
118. association Grégory le Marchal. Association Grégory Lemarchal en finir avec la mucoviscidose. 2007 [cité 1 août 2022]. Le sport et la mucoviscidose. Disponible sur: http://www.association-gregorylemarchal.org/
119. France assos Santé. Activité physique adaptée et mucoviscidose [Internet]. France Assos Santé. 2019. Disponible sur: https://www.france-assos-sante.org/2019/01/29/activite-physique-adaptee-et-mucoviscidose/
120. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 mai 2012;19:S36-9.
121. Vaincre la mucoviscidose. La vaccination anti-COVID19 pour les patients atteints de mucoviscidose [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/vaccin_covid_vlm_filiere_janvier21.pdf
122. Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, Brouard J, Weiss L, Wizla N, et al.

Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. juin 2014;21(6):654-62.
123. Ministère de la santé et de la prévention. Le calendrier des vaccinations [Internet]. 2023. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal
124. association Grégory le Marchal. Association Grégory Lemarchal. 2007. Covid-19 - Enfin une solution pour les proches de patients atteints de mucoviscidose. Disponible sur: https://association-gregorylemarchal.org/actualites/l-association/covid-19-enfin-une-solution-pour-les-proches-de-patients-atteints-de-mucoviscidose/
125. Santé publique France. Santé publique France. 2022. carte postale vaccination simplifiée. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carte_postale_vaccination_simplifiee_2022.pdf
126. Bui S, Macey J, Fayon M, Bihouée T, Burgel PR, Colomb V, et al. Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S47-53.
127. Munck A. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant les mutations du gène CFTR. Rev Mal Respir Actual. 1 déc 2013;5(8):681-5.
128. comité permanent d'experts. VIDAL. KALYDECO 150 mg cp pellic. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html
129. comité permanent d'experts. VIDAL. KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg cp. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-cp-pellic-215740.html
130. comité permanent d'experts. VIDAL. ORKAMBI 100 mg/125 mg glé en sachet. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-100-mg-125-mg-gle-en-sachet-208430.html
131. comité permanent d'experts. VIDAL. SYMKEVI 100 mg/150 mg cp pellic. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/symkevi-100-mg-150-mg-cp-pellic-196590.html
132. Inserm [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/
133. Coudert P, Daulhac-Terrail L. De nouveaux espoirs de traitements dans la mucoviscidose. Actual Pharm. 1 mars 2021;60(604):46-50.
134. Durupt S, Mazur S, Reix P. La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques. Rev Pneumol Clin. 1 févr 2016;72(1):77-86.
135. Bellon G, Pavirani A. Thérapie génique dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 mai 2000;7:355s-7s.
136. pharma-gdd. Pharma GDD. lait infantiles. Disponible sur: https://www.pharma-gdd.com/fr/search?q=lait+infantiles
137. pharma-gdd. Pharma GDD. Compléments nutritionnels oraux. Disponible sur: https://www.pharma-gdd.com/fr/search?q=compl%C3%A9m%C3%A9nt+nutritionnel
138. Munck A, Le Bourgeois M, Gérardin M, Navarro J. Mucoviscidose : diététique et support nutritionnel. Nutr Clin Métabolisme. 1 déc 1998;12(4):283-8.
139. Munck A, Dray X. Nutrition et mucoviscidose chez l'adulte. Nutr Clin Métabolisme. 1 déc 2006;20(4):215-20.
140. Association Vaincre la mucoviscidose. Vaincre la Mucoviscidose. 2014. La mucoviscidose: symptômes digestifs: nutrition. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/nutrition
141. Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. Nutr Clin Métabolisme. 1 févr 2014;28(1):12-6.

142. l'assurance maladie. Vivre avec la mucoviscidose [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/vivre-mucoviscidose
143. association Grégory le Marchal. Association Grégory Lemarchal. 2007. L'hygiène contre la mucoviscidose. Disponible sur: https://www.association-gregorylemarchal.org/des-soins-quotidiens-mucoviscidose#link-4-anchor
144. Association Vaincre la mucoviscidose. Hygiène | Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/hygiene
145. Association Vaincre la mucoviscidose. brochure d'hygiène pour la famille contre la mucoviscidose [Internet]. 2004. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/brochure_hygiene_famille_avril2004.pdf
146. Cespharm. Cespharm Addiction/Tabac [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.cespharm.fr/prevention-sante/catalogue/(theme)/121?page=2
147. Santé publique France. brochure tabagisme passif [Internet]. 2020. Disponible sur: https://pro.tabac-info-service.fr/var/tis/storage/original/application/471b922a4704673c158b4f0c70f4a3fd.pdf
148. l'assurance maladie. liste des TNS remboursés de Ameli. 18 oct 2022;5.
149. pharma-gdd. Pharma GDD. traitements nicotiniques de substitution. Disponible sur: https://www.pharma-gdd.com/fr/search?q=nicotine
150. Ramel DS, Guéganton L, Bonomo E, Verdun S. Tabagisme et Mucoviscidose. :8.
151. Les conseils du pharmacien : Mois sans tabac & tabagisme [Internet]. 3S Santé. 2022. Disponible sur: https://www.3ssante.com/mois-sans-tabac-tabagisme-pharmacien/
152. Réseau Muco Ouest. 46 ème Réunion du Réseau Muco Ouest de Nantes. [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.reseau-muco-ouest.fr/projets/9-reunions-du-reseau-muco-ouest/17-46e-reunion-4-octobre-2018-nantes
153. HAS, Groupe de travail « Outils Conciliation Médicamenteuse » de l'OMEDIT Aquitaine. Exemple de plan de posologie des médicaments [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/exemple_de_plan_de_posologie_des_medicaments_en_sortie_dhopsitalisation_omedit_aquitaine.pdf
154. Centre Communale d'Action Sociale de la Voulte-sur-Rhône, ARS Auvergne Rhône-Alpes, association Entraide Pierre Valdo. Prefet du Jura. 2020. Plan de prise. Disponible sur: https://www.jura.gouv.fr/content/download/19064/138129/file/Ordonnance%20visuelle.pdf
155. pharmacie captain phrama. Captain Pharma. 2021. Pilulier CaptainPharma. Disponible sur: https://www.captainpharma.com/pilulier/pilulier-grand-format-pour-tous-medicaments
156. Philips®. Guide complet pour l'utilisation d'un nébuliseur Philips [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.philips.com/c-dam/b2c/category-pages/home-health/asthma/asthma-category-page/flip-book-nebulizer-therapy-patient-guide_FR.pdf
157. CRCM de Nantes. recommandation d'hygiène pour nettoyer les nébuliseurs et conserver leurs performances [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.reseau-muco-ouest.fr/downloads/Reunions_medicales/Reu_141214/06_RMO_RMed_4_Recommandations_Hygiene_Nantes_150105.pdf
158. Dynaphar®. MODE D'EMPLOI - Le bon emploi d'un aérosol nébuliseur [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.dynaphar.be/fiches/mode-demploi-le-bon-emploi-dun-aerosol-nebuliseur.html?language=nl
159. Gorzkowski, Myriam. Aérosolthérapie : comment utiliser un nébuliseur ? [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.pharma-gdd.com/fr/aerosol-nebuliseur-traitement-des-voies-respiratoires
160. Utiliser une chambre d'inhalation - VIDAL [Internet]. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-enfants/utiliser-chambre-inhalation-enfant.html
161. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. CFSource. 2019. CFSource - Dormir et voyager. Disponible sur: https://www.cfsource.fr/fr/vivre-avec-la-mucoviscidose/dormir-et-voyager
162. Comité provincial des adultes fibro-kystiques. « Travelling with cystic fibrosis: recommendations for patients and care team members » [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.reseau-muco-ouest.fr/downloads/Soins_infirmiers/Voyage/Biblio/Fibrose_kystique_et_voyages_recommandations_2010.pdf
163. Géraldine Chazel, Association Vaincre la mucoviscidose. guide_voyageurs_2015.pdf [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide_voyageurs_2015.pdf
164. Association Réseau muco ouest. Voyage et mucoviscidose - Réseau Muco Ouest [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.reseau-muco-ouest.fr/espaces-professionnels/infirmieres-coordinatrices/voyage-et-mucoviscidose
165. Légifrance. Arrêté du 21 avril 2022 fixant la liste des vaccins que les pharmaciens d'officine sont autorisés à administrer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique et la liste des personnes pouvant en bénéficier. 2022. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0095 du 23/04/2022. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=ozEFfaimoqp7YpSYR8voS1AW5DMsc6YexrrQDP8QOb0=
166. Ordre National des Pharmaciens. Ordre National des Pharmaciens. 2013. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens. Disponible sur: https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/education-therapeutique-du-patient2
167. Fournier C. L'éducation du patient. Laennec. 2002;50(1):15-24.
168. HAS. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Obésité. mars 2009;4(1):39-43.
169. GETHEM - Education Thérapeutique et Mucoviscidose [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/
170. David V, Iguenane J, Ravilly S. L'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose : quelles compétences pour le patient ? Rev Mal Respir. janv 2007;24(1):57-62.
171. HAS. Patient traceur : démarche d'analyse en équipe du parcours du patient [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/le_patient_traceur_demarche_danalyse_en_equipe_du_parcours_du_patient_-_outil_3.pdf
172. Barbarot S. Guide pour la pratique de l'éducation thérapeutique. juill 2022;4.
173. HAS. Mise en œuvre de l'éducation thérapeutique [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/mise_en_oeuvre_education_therapeutique_fiche_technique_2013_01_31.pdf
174. Odou.P. Moodle. 2021. ETP_5A: Formation théorique à l'ETP. Disponible sur: https://moodle.univ-lille.fr/mod/resource/view.php?id=691891
175. Cuvelier E. ateliers et evaluation cours de 4A, Pr Cuvelier [Internet]. Disponible sur: https://moodle.univ-lille.fr/pluginfile.php/2207681/mod_resource/content/0/ateliers%20et%20evaluation%20H4H5%20291021.pdf
176. HAS. Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
177. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique -

Ordre National des Pharmaciens [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/le-dp-en-pratique-officine
178. Cuvelier E. Formation théorique à l'ETP ou éducation thérapeutique cours de 4A, Pr Cuvelier. :46.
179. Abraham O, Buechel M, Gay S, Szela L, Decker CA, Braun AT. Using A Work System Framework to Investigate Pharmacists' Roles in Cystic Fibrosis Management. J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG. 2022;27(3):270-6.
180. Abraham O, LeMay S, Nixon G, Braun A, Decker C, Szela L. Characterizing medication management and the role of pharmacists in caring for people living with cystic fibrosis: A work system approach. J Am Pharm Assoc JAPhA. oct 2021;61(5):547-554.e2.
181. Légifrance. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1) [Internet]. 2009-879 juill 21, 2009. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020879475
182. Allenet B. Pour que l'éducation thérapeutique du patient devienne pour le pharmacien une posture de travail. janv 2012;70(1):53-7.
183. Jacquemet, Stéphane, Certain, Agnès. Éducation thérapeutique du patient : rôles du pharmacien [Internet]. 2000 juill p. 269-75. Report No.: 367. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj1yd3DpqqAAxUhT6QEHSZMBU4QFnoECBEQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.cespharm.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F23037%2F502014%2Ffile%2FETP-Roles-du-pharmacien-Jacquemet-Certain-2000.pdf&usg=AOvVaw2hxP3Lk6OtQrTw9WgZF2at&opi=89978449
184. Cespharm. Cespharm - Rôle du pharmacien, l'éducation pour la santé [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien
185. Légifrance. Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. Arrêté août 2, 2010.
186. Dreux, Claude, Blanchet, Fabienne. L'éducation thérapeutique des patients Une ardente obligation pour les pharmaciens [Internet]. 2009 déc p. 487-91. Report No.: 405. Disponible sur: https://www.etp29.fr/wp-content/uploads/2019/11/2009-12-L-education-therapeutique-des-patients-article-BO-Pharmaciens.pdf
187. URPS pharmaciens Hauts de France. Education thérapeutique du patient (ETP) URPS Pays de la Loire [Internet]. 2018. Disponible sur: https://urpspharmaciens-pdl.com/wp-content/uploads/2019/11/santepub_etp.pdf
188. GETHEM: Groupe Education Thérapeutique et Mucoviscidose. Exemples d'ateliers mis en place par le GETHEM [Internet]. 2006. Disponible sur: https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/index.php/referentiels-et-outils/outils-classes-par-situation/enfants
189. GETHEM: Groupe Education Thérapeutique et Mucoviscidose. cartes Clovis [Internet]. 2009. Disponible sur: https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/downloads/ETP-pratique/conducteurs-outils/competences-autosoins/respi/cartes_Clovis.pdf
190. GETHEM: Groupe Education Thérapeutique et Mucoviscidose. cartes Charlotte [Internet]. 2009. Disponible sur: https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/downloads/ETP-pratique/conducteurs-outils/competences-autosoins/respi/cartes_Charlotte.pdf
191. GETHEM: Groupe Education Thérapeutique et Mucoviscidose. Cartes Jules [Internet]. 2011. Disponible sur: https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/downloads/ETP-pratique/conducteurs-outils/competences-adapation/Regles_et_cartes_jules.pdf