

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

**Soutenue publiquement le mardi 7 juillet 2026
Par Mlle BERNARD Elise**

Mucoviscidose à l'officine : Thérapeutiques et suivi de l'enfant

Membres du jury :

Président, conseiller de thèse : Mme DEMARET Julie, Maître de conférences des universités, Praticien Hospitalier, Immunologie, Lille

Assesseur : Mr MENETREY Quentin, Maître de conférences des universités, Bactériologie, Lille

Membres extérieurs :

Dr WIZLA Nathalie, Pédiatre, Responsable du CRCM pédiatrique de Lille, Lille
Mme DIEUDONNE Sophie, Pharmacienne adjointe, Godewaersvelde

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

à Mme DEMARET,

Lorsque j'ai dû choisir un directeur de thèse, j'ai immédiatement pensé à vous. Vous êtes très sollicitée et j'ai compris pourquoi. Merci pour votre implication, vos conseils éclairés, votre écoute, votre disponibilité. Merci de m'avoir fait confiance pour la rédaction de cette thèse. Vos encouragements ont été un véritable levier pour moi. Alors, tout simplement, merci.

à Mr MENETREY,

Merci pour votre disponibilité. Je suis ravie de vous compter parmi les membres de mon jury.

Au Dr WIZLA,

Merci de faire partie de mon jury, c'est un véritable honneur. J'en profite pour vous remercier pour votre disponibilité. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service, merci d'avoir répondu à mes questions. Grâce à vous ma thèse est fondée sur des éléments concrets que j'ai pu mettre en évidence au sein de l'Hôpital Jeanne de Flandre.

à Sophie,

Merci de m'avoir redonné goût au travail d'équipe. Merci pour votre douceur, votre écoute, votre gentillesse, votre empathie et votre compréhension. C'est donc naturellement que votre place se trouve ici, au sein de mon jury. Merci d'avoir accepté.

à mes parents,

Voilà 6 ans d'études s'achèvent ici. Je ne sais comment vous remercier, merci pour votre présence, votre écoute, votre confiance. Je sais que vous êtes très fière de moi, mais je suis très fière de vous aussi. Vous n'avez jamais douté une seule

seconde de ma réussite et cela durant toute ma scolarité. Je ne serais pas là sans vous. Je serai à jamais reconnaissante de ce que vous avez fait pour Lucie et moi. Je vous aime.

Mention spéciale à ma maman pour tous les cafés apportés pendant mes révisions.

Mention spéciale à mon papa qui est le seul de la famille à avoir lu l'entièreté de ma thèse :)

à ma soeur,

Je suis tellement fière d'être ta petite sœur. Tu es un modèle de réussite pour moi. Merci d'avoir pris le temps de m'interroger sur mes cours, même si tu ne comprenais rien (je sais que tu es traumatisée des champignons, tu m'en parles encore). Ne perdons jamais notre complicité, je t'aime.

à ma mamie, mon papy,

Mamie, je sais que tu es fière de moi et de tes 5 petits-enfants. Je vois les yeux de papy briller d'ici, il nous manque tous les jours.

à ma cousine, mes cousins, ma tata, mon parrain,

Merci d'être vous. Merci pour nos fous rires. Merci pour vos encouragements. Merci d'être toujours là.

à mes amis rencontrés à la fac,

Ma sœur Inès. Voilà 5 ans que tu es rentrée dans ma vie. 5 ans que tu t'es assise à côté de moi en ED (je vais laisser secret notre premier sujet de discussion, même s'il est très drôle). 5 ans de fous rires, de complicité mais aussi de travail. Je ne pouvais pas rêver meilleur binôme. J'ai rencontré une meilleure amie pour la vie grâce à la fac, alors pour ça merci.

Ma sœur Julie. Merci à ce stage de 5e année qui nous a fait découvrir à quel point on se ressemble. Merci d'être toujours là pour moi. Merci pour ta simplicité. Je suis fière de notre réussite.

Ma sœur Louise. Que dire. Sur le papier, tout nous oppose et pourtant... La première fois que je t'ai parlée tu m'as prise pour une folle et pourtant tu es plus folle que moi. J'apprécie tous les moments passés avec toi. Je souhaite que cette amitié ne s'éteigne jamais.

Merci à mon binôme Paul qui a parfaitement su prendre le relai d'Inès. Nos chants et nos danses avant les examens vont me manquer.

Merci à Chloé, Jeanne, Reda, Hussein pour ces belles années.

à mes amis,

Merci à Eva, mon amie depuis le lycée qui m'a fait devenir une tata pour la première fois.

Merci à Lény, le soleil de mes week-ends. Merci pour ta bonne humeur en toute circonstance.

Merci à **Raphaël** de m'avoir reçue dans ton cabinet.

Merci aux **infirmières** du CRCM de m'avoir accueillie.

Merci à la pharmacie LIEFOOGHE, dans laquelle j'ai réalisé mon stage de pratique professionnelle avec une mention spéciale à Florence et Lou Ann pour votre présence lors de ma soutenance.

Enfin, merci à tous les membres de ma famille, mes amis et toutes les personnes qui m'ont soutenu de près ou de loin pendant toutes ces années. Aujourd'hui c'est une page qui se tourne mais une nouvelle s'ouvre. Merci pour votre soutien sans faille.

Sommaire

Remerciements.....	13
Liste des figures	20
Liste des tableaux	22
Liste des abréviations	24
Liste des annexes	26
INTRODUCTION	27
Partie 1 : La mucoviscidose chez l'enfant.....	29
A. Historique.....	29
1. Evolution de la description de la maladie.....	29
2. Évolution de la qualité de vie du patient.....	30
3. Evolution de la prise en charge de la maladie.....	31
B. Épidémiologie.....	32
1. Prévalence et démographie.....	32
2. Espérance de vie.....	34
C. Génétique.....	34
1. Gène CFTR.....	34
2. Protéine CFTR.....	35
3. Mutations.....	36
4. Transmission.....	39
D. Dépistage.....	40
1. Prénatal.....	41
2. Néonatal.....	41
E. Diagnostic.....	45
1. Prénatal et pré-implantatoire.....	45
2. Suivi échographique.....	45
3. Analyse génétique.....	46
4. Test de la sueur.....	47
5. Différence de potentiel de l'épithélium nasal.....	48
6. Diagnostic différentiel.....	49
7. Annonce à la famille.....	49
F. Symptomatologie.....	50
1. Respiratoire.....	50
2. Digestif.....	54
a. Pancréatique.....	54
b. Hépatobiliaire.....	57

c. Intestinale.....	58
3. Appareil reproducteur.....	58
4. Rhumatologique.....	59
5. Autres symptomatologies.....	60
Partie 2 : Thérapeutiques, suivis et règles hygiéno-diététiques.....	62
A. Les traitements adaptés à l'enfant.....	62
1. Les modulateurs CFTR.....	62
a. Ivacaftor : KALYDECO ®	64
b. Lumacaftor + ivacaftor : ORKAMBI ®.....	66
c. Tézacaftor + ivacaftor : SYMKEVI ®	68
d. Ivacaftor + tézacaftor + élexacaftor : KAFTRIO®.....	69
2. De la sphère respiratoire.....	75
a. Traitements par inhalation.....	76
b. Aérosols, nébulisation et oxygène.....	77
c. Fluidifiants.....	79
d. Corticoïdes par voie orale.....	80
e. Kiné respiratoire.....	81
3. De la sphère métabolique.....	85
a. Enzymes pancréatiques.....	85
b. Diabète.....	86
4. Antibiothérapies.....	87
a. Bactéries concernées.....	87
b. Antibiotiques adaptés.....	89
5. Anti-inflammatoires.....	91
6. Supplémentations.....	92
a. Vitaminiques.....	92
b. Osseuses.....	93
7. Les greffes.....	94
B. Bilans et suivis nécessaires.....	96
1. Suivi psychologique.....	97
2. Bilan clinique.....	98
a. Croissance et état général.....	98
b. Digestif.....	100
c. Respiratoire.....	100
3. Autres professionnels de santé.....	101
C. Règles hygiéno-diététiques et conseils adaptés.....	102
1. Formation des aidants et informations à connaître en cas d'urgence.....	102
2. Infections.....	103
3. Vaccination.....	105
4. Alimentation.....	108
5. Mode de vie, école, crèche, garde.....	110

6. Activité physique.....	110
Conclusion / Perspectives.....	112
ANNEXES	114
Bibliographie.....	121

Liste des figures :

Figure 1 : Evolution du nombre de patients depuis 1992

Figure 2 : Pyramide des âges en 2024

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

Figure 4 : Structure de la protéine CFTR

Figure 5 : $\Delta F508$ dans CFTR

Figure 6 : Schéma de la transmission des gènes des parents à l'enfant

Figure 7 : Algorithme actuel TIR-DNA en France

Figure 8 : Recto du buvard du dépistage néonatal

Figure 9 : Verso du document accordant ou non le consentement parental à la réalisation d'un test génétique participant au diagnostic

Figure 10 : Appareil Nanoduct permettant de réaliser le test de la sueur

Figure 11 : Schéma de l'appareil respiratoire

Figure 12 : Illustration d'une obstruction de bronchiole avec association d'oedème de la muqueuse, de bronchospasme et d'hypersécrétion

Figure 13 : Description schématique d'un segment de muqueuse bronchique proximale caractérisée par la présence de glandes sous muqueuses, l'abondance des cellules ciliées et l'aspect en colonne des cellules épithéliales

Figure 14 : Représentation schématique d'une surface épithéliale saine et pathologique

Figure 15 : Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose

Figure 16 : Classes de mutations entraînant la mucoviscidose et stratégies thérapeutiques correspondantes

Figure 17 : Boîte de KALYDECO 75 mg en sachet et KALYDECO 150 mg en comprimé

Figure 18 : Boîte d'ORKAMBI sachet 75 mg/94 mg et ORKAMBI comprimé 200 mg/125 mg

Figure 19 : Boîte de SYMKEVI 100 mg/ 150 mg en comprimé

Figure 20 : Représentation des boîtes de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg et de KALYDECO 150 mg sous forme de comprimé

Figure 21 : Produits administrés en aérosolthérapie (≥ 3 mois) en 2024

Figure 22 : Illustration d'application du drainage autogène (DA)

Figure 23 : Modalités d'application de l'EDIC en supralatéral chez un enfant de 3 ans

Figure 24 : Application de l'ELPr chez le nourrisson

Figure 25 : Réalisation de la manoeuvre d'ELTGOL

Figure 26 : Bactéries cliniquement importantes

Figure 27 : Moyenne du VEMS (%) chez les patients transplantés et non transplantés en 2024

Figure 28 : Nombre de visites à l'hôpital en fonction de l'âge du patient

Figure 29 : Courbes de croissance de la taille, du poids et de l'IMC chez les filles

Figure 30 : Courbes de croissance de la taille, du poids et de l'IMC chez les garçons

Figure 31 : Support des entretiens réalisé par le CRCM de Lyon

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Représentation des 6 classes de mutations décrites dans le gène CFTR

Tableau 2 : Caractéristiques du diabète de la mucoviscidose et comparaison aux autres types de diabète

Tableau 3 : Anomalies de la tolérance au glucose au cours de la mucoviscidose définies selon l'hyperglycémie provoquée par voie orale

Tableau 4 : Tableau représentant les comorbidités extra respiratoires classiques et émergentes dans la population adulte mucoviscidosique

Tableau 5 : Dosages de KALYDECO sachet selon le poids et l'âge

Tableau 6 : Dosages de KALYDECO comprimé selon le poids et l'âge

Tableau 7 : Dosages d'ORKAMBI sachet selon le poids et l'âge de l'enfant

Tableau 8 : Dosages d'ORKAMBI comprimé selon le poids et l'âge de l'enfant

Tableau 9 : Dosages de SYMKEVI comprimé selon le poids et l'âge de l'enfant dès 6 ans

Tableau 10 : Dosages de KAFTRIO sachet selon le poids et l'âge de l'enfant de 2 ans à 6 ans

Tableau 11 : Dosages de KAFTRIO comprimé selon le poids et l'âge de l'enfant de 6 ans à 12 ans

Tableau 12 : Modulateurs du gène CFTR en fonction de la classe d'âge

Tableau 13 : Thérapeutiques à visée respiratoire (≥ 3 mois) en 2024

Tableau 14 : Répartition des germes respiratoires en 2024

Tableau 15 : Synthèse des recommandations françaises, européennes et nord-américaines pour la prise en charge de la maladie osseuse liée à la mucoviscidose

Tableau 16 : Evolution des patients en attente de greffe

Tableau 17 : Répartition des transplantations, évolution depuis 2010

Tableau 18 : Calendrier simplifié des vaccinations 2025

Tableau 19 : Recommandations vaccinales contre les méningocoques

Liste des abréviations :

ABC : ATP Binding Cassette

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALAT : Alanine-Aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP cyclique : Adénosine Monophosphate Cyclique

APA : Activité Physique Adaptée

ARN : Acide Ribonucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASAT : Aspartate-Aminotransférase

ASL : Airway Surface Liquid

ATP : Adénosine Triphosphate

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CFTR-RD : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Related Disorder

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPP : Peptides Cycliques Citrullinés

CRC : Centre de Ressources et de Compétences

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DA : Drainage Autogène

DICS : Déficit Immunitaire Combiné Sévère

DMO : Densité Minérale Osseuse

ECBC : Examen Cytobactériologique des crachats

EDIC : Exercice à Débit Inspiratoire Contrôlé

ELP : Expiration Lente Prolongée

ELTGOL : Expiration Lente Totale Glotte Ouverte ou en infra Latérale

ERAD : Endoplasmic Reticulum Associated Degradation

GLP 1 : Glucagon Like Peptide 1

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MCAD : Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

NFS : Numération Formule Sanguine

NGS : Séquençage Nouvelle Génération

ORL : Otorhinolaryngologie

PAI : Plan d'Accueil Individualisé

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

P GP : Glycoprotéine P

PKA : Protéine Kinase A

PH : Potentiel Hydrogène

SAMS : Staphylococcus Aureus Sensible à la Méthicilline

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline

TIR : Trypsine Immuno-réactive

TS : Test de la Sueur

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

VLCAD : Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase

Liste des annexes :

Annexe 1 : Exemple de projet d'accueil individualisé

Annexe 2 : Dépliant distribué aux parents concernant le test de Guthrie

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive. Les deux parents de l'enfant doivent porter le gène pour que la maladie soit transmise et puisse se déclarer. Il s'agit d'une maladie considérée comme rare et possiblement létale. Le gène impliqué dans cette pathologie est le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) codant une protéine, qui correspond à un canal CFTR qui va ainsi permettre des échanges ioniques au niveau cellulaire. L'atteinte de ce canal CFTR via des mutations ou délétions du gène CFTR va induire un défaut d'ouverture de ce canal ou un défaut de migration de la protéine à la membrane et donc, une perturbation du flux d'ions. Ceci va entraîner une déshydratation du mucus à l'origine de la formation d'un bouchon muqueux notamment. Ce phénomène va surtout induire des problèmes respiratoires. Cette maladie peut également présenter des affections multi-organiques et atteindre les voies digestives et génitales.

La mucoviscidose est aujourd'hui assez connue du grand public notamment grâce au gagnant de la quatrième saison de la Star Academy, Grégory Lemarchal. Cette émission étant la plupart du temps en direct live, les téléspectateurs ont pu se rendre compte de l'impact de la maladie sur le quotidien.

La mucoviscidose est diagnostiquée dès le plus jeune âge et celle-ci peut faire basculer la vie des patients et de leurs parents. C'est pourquoi cette thèse sera principalement consacrée à ces enfants qui se battent au quotidien. Nous allons donc aborder deux parties dans cette thèse en commençant par l'histoire de cette maladie, l'épidémiologie, la génétique, le dépistage et le diagnostic puis les multiples symptômes de cette pathologie. Nous aborderons ensuite les traitements dont certains offrent des perspectives très prometteuses pour l'avenir des jeunes patients ainsi que les bilans, suivis et surveillances nécessaires, et enfin les règles hygiéno-diététiques afin de faciliter le quotidien et l'évolution possible à l'âge adulte.

Nous aborderons également la place prédominante des parents et des aidants et le rôle du pharmacien d'officine qui trouve logiquement sa place dans le parcours de soins de ces enfants.

Partie 1 : La mucoviscidose chez l'enfant

A. Historique

1. Evolution de la description de la maladie (1) (2)

Au moyen-âge, on commence à remarquer que certains bébés possèdent une sueur salée et que ce phénomène était associé à une mort précoce et fut appelé “la maladie du baiser salé”. Un vieil adage disait : “Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé, il est ensorcelé et doit bientôt mourir”.

Durant le XXe siècle, un lien entre maladie pulmonaire, diarrhées et atteintes pancréatiques a été mis en évidence. On remarque aussi que ces affections ne sont pas isolées dans une même famille.

En 1936, un pédiatre suisse, *Guido Fanconi*, commence à décrire de manière scientifique, et pour la première fois, la fibrose kystique du pancréas. En réalisant des autopsies sur des nourrissons, *Dorothy Hansine Andersen* décrit ensuite cette pathologie comme touchant les organes de la digestion.

En 1943, *Sydney Farber* énonce pour la première fois le mot “mucoviscidose”. En effet, ce mot est composé de “mucus” et de “visqueux”. Par ailleurs, il en conclut que la localisation ne s'arrête pas aux organes de la digestion.

En 1953, *Paul di Sant'Agnese* s'intéresse aux anomalies électrolytiques. Ce qui aboutit en 1959 à la découverte du test de la sueur. *Lewis Gibson* réalise des tests diagnostiques sur des nourrissons enveloppés pour leur faire produire de la sueur qui est ensuite imprégnée sur des papiers buvards pour l'analyse des électrolytes.

En 1981, *Michael Knowles* découvre que les glandes sudoripares n'expulsent pas le chlore et qu'en conséquence la sueur salée est due à une mauvaise réabsorption du chlore.

En 1989, *Lap-Chee Tsui* réalise des analyses génétiques et identifie le long bras du chromosome 7 qui code un canal chlore, le canal CFTR.

Depuis 2002, un dépistage néonatal est devenu systématique dès le troisième jour de vie du nourrisson ce qui facilite la prise en charge des nouveau-nés atteints de la mucoviscidose. Il s'agit du test de Guthrie que nous aborderons en détail dans une prochaine partie.

2. Évolution de la qualité de vie du patient

La mucoviscidose est une maladie qui impacte de manière concrète le quotidien des personnes atteintes. En effet, elle touche de **multiples organes**, ce qui engendre une nécessité de soins au quotidien. Lors de la venue des patients experts mucoviscidose à la faculté de pharmacie, l'une d'entre elles nous a confié que : "vivre avec la mucoviscidose c'était vivre à 20-25 ans dans un corps d'une personne de 90 ans." C'est une phrase qui a marqué les esprits. Cela s'explique par des nuits difficiles notamment dues aux problèmes respiratoires et à l'accumulation de mucus. Chaque petite étape du quotidien devient une épreuve, comme monter des escaliers. La vie doit s'organiser autour des rendez-vous médicaux, des séjours à l'hôpital lorsque la maladie prend le dessus, et des périodes de répit qui ne durent jamais.

Le patient et sa famille sont confrontés à la dégradation de l'état général et à l'évolution de la maladie. Comme nous l'avons évoqué précédemment, le diagnostic est **systématique** uniquement depuis 2002. Ainsi, avant cette date, la maladie était déclarée tardivement. Elle représente pourtant un bouleversement et nécessite un suivi rapproché pour pouvoir appréhender ce nouveau quotidien tant pour le patient que pour son entourage. De plus, il faut considérer cette prise en charge dans la **globalité** tant sur le point social avec l'image et la confiance en soi que sur le point médical. Une autre dimension est à prendre en compte, il s'agit de la dimension scolaire et professionnelle. Une adaptation en ce qui concerne l'école et le travail est nécessaire. Le personnel encadrant les enfants doit être formé et surtout doit être au courant de la conduite à tenir et du comportement à avoir envers ces enfants malades.

La qualité ainsi que l'espérance de vie se sont nettement améliorées depuis plusieurs années. Les patients vivent mieux et plus longtemps. Par exemple, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) s'améliore. Ces patients sortent de la dénutrition du fait

des suppléments en enzymes pancréatiques notamment (3). Ils ne sont plus sous-alimentés et cela exerce une influence positive sur la fonction pulmonaire.

Construire une vie de famille, avoir un emploi, faire des études ne sont plus incompatibles avec la maladie. L'amélioration des soins, le développement de nouveaux traitements et la recherche permanente pour connaître au mieux cette pathologie permettent d'améliorer la qualité de vie de ces patients même s'il reste encore beaucoup à faire.

3. Evolution de la prise en charge de la maladie

Comme la plupart des maladies, la prise en charge médicamenteuse évolue en fonction des connaissances de la **physiopathologie**. Lorsqu'aucun médecin ou scientifique n'avait posé un nom sur cette atteinte, on pensait qu'il s'agissait d'un déficit en vitamine A (1). Puis, des injections intramusculaires de pénicilline ont complété la prise en charge, tout en évitant la formation de résistances contre des probables bactéries. On a ensuite ajouté des bronchodilatateurs, des corticoïdes, des enzymes pancréatiques mais surtout la thérapeutique révolutionnaire des caftor que nous décrivons dans la partie thérapeutique.

Concernant le diagnostic, il est réalisé de plus en plus tôt, c'est-à-dire **dès la naissance** de l'enfant voire en anténatal. Ce diagnostic précoce permet donc une prise en charge plus rapide de l'enfant et surtout une éducation à la maladie pour les parents. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire allant du pédiatre au kinésithérapeute en passant par le diététicien, le médecin, le pharmacien ou même le psychologue.

Depuis 1967, la mucoviscidose est reconnue comme étant une **affection longue durée** (4). Cela implique que les dépenses liées au traitement, à la maladie, au déplacement ou même à l'appareillage probable sont entièrement prises en charge par la sécurité sociale.

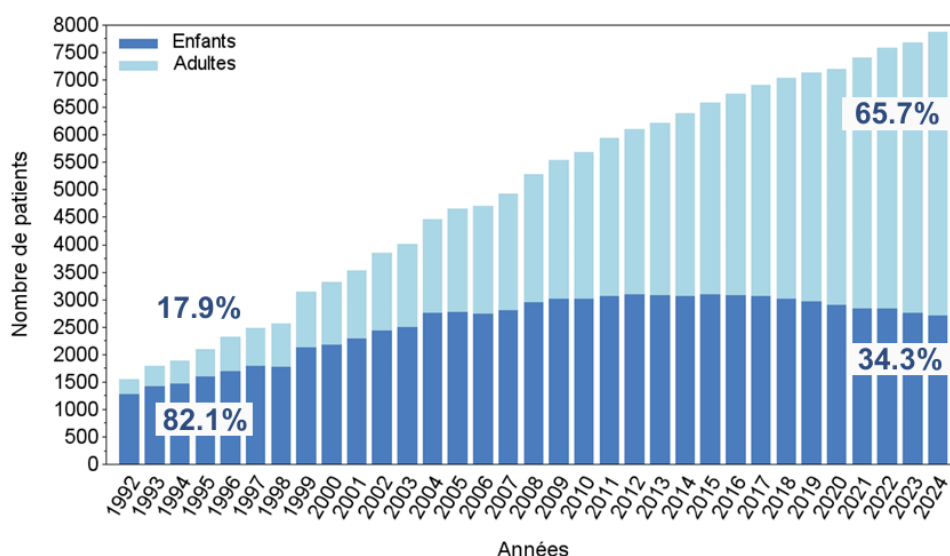
B. Épidémiologie

1. Prévalence et démographie

La prévalence en Europe est d'environ 8 à 12 cas pour 100 000 habitants. Peu de cas sont déclarés en Afrique et en Asie. L'incidence en Europe est de 1/2 500 (Nord et Ouest) à 1/10 000 (Sud et Est). On compte environ 2 millions de porteurs hétérozygotes. (5)

Le **sexe ratio est de 1**, c'est à dire qu'il touche autant les femmes que les hommes. La fréquence est donc la même entre les deux sexes. Parmi les patients atteints de mucoviscidose en 2024, 3 737 sont de sexe féminin et 4 136 sont de sexe masculin. La gravité est souvent supérieure chez les femmes que chez les hommes. (6)

On recense en 2024, 162 nouveaux patients atteints de la mucoviscidose par an en France. L'âge moyen des patients est de 26.4 ans. Parmi les 8 000 patients atteints de la mucoviscidose en France en 2024, 2 699 sont des enfants et 5 174 sont des adultes. Les figures 1 et 2, ci-dessous démontrent que la proportion des patients adultes augmente depuis plusieurs années en lien avec la mise en place des thérapeutiques dès l'enfance. Les patients vivent plus longtemps, l'espérance de vie est améliorée.



Registre français de la mucoviscidose 2024

Figure 1 : Evolution du nombre de patients depuis 1992 (6)

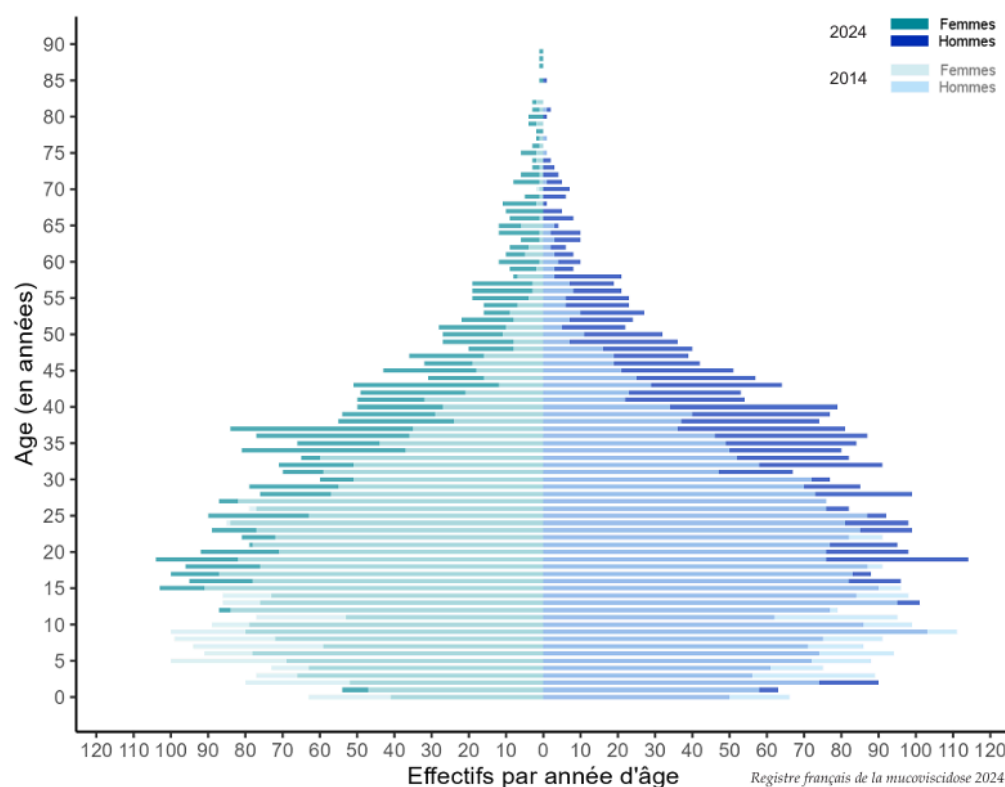


Figure 2 : Pyramide des âges en 2024 (6)

Concernant la démographie géographique, la figure 3 illustre la distribution des patients atteints de mucoviscidose en France en 2024. Un constat est frappant, certaines régions sont beaucoup **plus exposées** que d'autres notamment l'Ouest (Bretagne, Normandie), le Nord (Hauts de France), le Grand Est, la région Bourgogne-Franche-Comté et l'Auvergne Rhône Alpes. A contrario, le Sud-Ouest et le Centre de la France restent **moins marqués** avec une prévalence souvent inférieure à 9 malades pour 100 000 habitants. Cette disparité peut être due à un facteur génétique, cette maladie étant héréditaire. Elle reste concentrée dans les zones avec une population familiale et historique mais est aussi liée à la qualité du recensement dans les centres de mucoviscidose qui peut parfois être approximative.

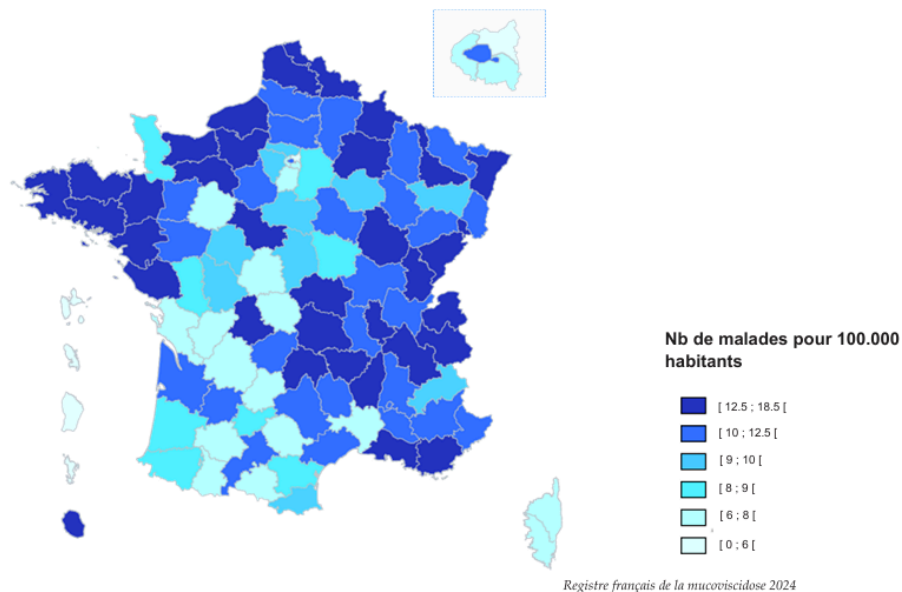


Figure 3 : Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (nombre de patients pour 100 000 habitants) (6)

2. Espérance de vie

Le taux de mortalité pour 1 000 personnes reste stable à 6.6 en 2020 à 6.7 en 2024. Ce chiffre est à analyser avec précaution puisque même s'il est stable, la population est en croissance constante et ne concerne que peu de patients. L'âge médian du décès atteint **39.5 ans**. On compte une cinquantaine de décès par an (52 en 2024). En 2021, 2022 et 2023, 7 décès sur 10 concernaient les patients greffés. Un léger recul est observé puisqu'en 2024, 6 décès sur 10 concernent les patients greffés.

Le plus jeune patient décédé en 2024 avait 11.8 ans et le patient le plus âgé avec 89.6 ans. Cette disparité dépend de la prise en charge thérapeutique possible mais aussi de l'ampleur de l'atteinte de la maladie chez ces patients.

C. Génétique

1. Gène CFTR (7)

Lorsque les chercheurs ont posé un nom sur la maladie, le but principal était de **trouver la cible des futures thérapeutiques**, l'élément déclencheur de ces

symptômes. En 1989, le gène CFTR est mis en évidence comme responsable de la maladie. Les explorations ont alors débuté : recherches de mutations, impact sur la fonction de la protéine ou même relations entre le génotype et le phénotype. Une nouvelle porte était ouverte. Cette découverte a bouleversé l'avenir de la prise en charge de la maladie.

Le gène a été mis en lumière en 1989 mais les recherches avaient commencé 4 ans auparavant. C'est en 1985 que la localisation de ce gène a été découverte : il se situe sur le **long bras du chromosome 7**. Il est assez grand, s'étendant sur 180 kilobases et comprenant 27 exons. Le gène CFTR code une protéine qui porte le même nom.

Après la découverte du gène CFTR, les chercheurs se sont penchés sur le lien entre les mutations et la symptomatologie. C'est d'ailleurs à Lille, qu'une équipe de recherche de l'INSERM, a établi le lien entre la mucoviscidose et la stérilité masculine via l'absence de canaux déférents. De même, les pancréatites chroniques chez les patients mucoviscidoses sont documentées depuis 1998. Différents travaux ont conduit à un nouveau terme pour définir le phénomène : les **CFTR-RD** (CFTR related disorder). Il est utilisé pour qualifier ces maladies qui ne remplissent pas tous les critères pour définir une mucoviscidose.

2. Protéine CFTR (7)

La protéine CFTR est composée de **1480 acides aminés** et est régulée par l'**AMP cyclique** (figure 4). Il s'agit d'un canal anionique présent sur les cellules épithéliales pulmonaires, du pancréas, du tractus gastro-intestinal et des glandes sudoripares. Cette protéine est impliquée dans la régulation du pH et dans la concentration en sel du liquide présent à la surface des voies aériennes en exerçant un rôle dans la conduction des ions chlorures et bicarbonates. Lorsque le canal devient imperméable, cela entraîne des déséquilibres hydriques et électrolytiques qui conduisent à des dysfonctionnements d'organes.

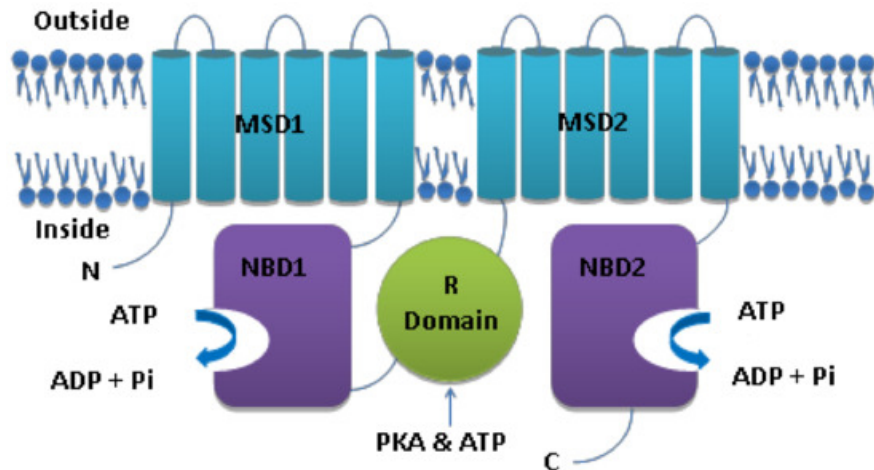


Figure 4 : Structure de la protéine CFTR (8)

La protéine CFTR transporte en particulier les **ions chlorures et le bicarbonate**. La structure de cette protéine est assez bien élucidée, elle est composée de deux domaines transmembranaires (**MSD1 et MSD2**) qui comportent chacun six hélices transmembranaires hydrophobes. Elle se compose aussi de deux domaines cytoplasmiques qui lient les nucléotides (**NBD1 et NBD2**) et le **domaine R**, un domaine régulateur, unique de la CFTR. Cette organisation est caractéristique des protéines transporteurs ABC (ATP Binding Cassette). Les domaines sont organisés de manière à former un pore qui permet le mouvement des anions.

Les chercheurs ont émis l'hypothèse que la phosphorylation du domaine R via l'enzyme PKA (Proteine kinase A) permet d'améliorer l'activité du canal et de stimuler l'ouverture du canal CFTR grâce à l'ATP et qu'au contraire, quand celui-ci est déphosphorylé cela inhibe l'activité et favorise la fermeture du canal en gardant ainsi le chlore et le bicarbonate au sein de la cellule (32).

3. Mutations (7) (8)

Depuis 1989 et la découverte de ce gène, plus de 2 000 mutations ont été mises en évidence. Les mutations diffèrent selon la localisation et l'ethnie du patient. Cependant, certaines mutations étaient plus fréquemment retrouvées que d'autres, comme la mutation appelée **F508del** (figure 5). Il s'agit d'une délétion de trois nucléotides qui correspond à la perte d'une phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR.

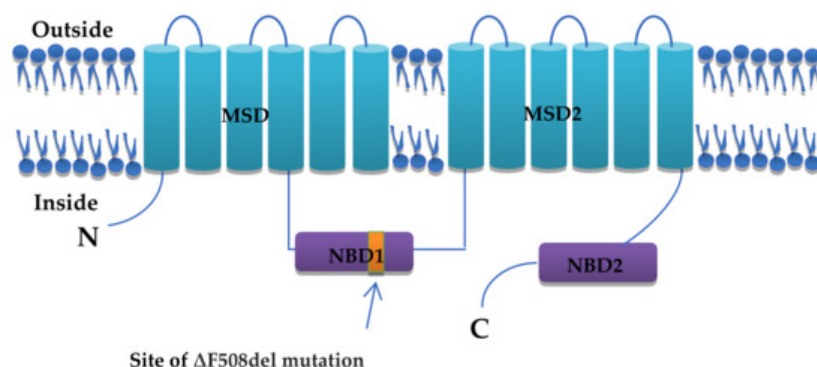


Figure 5 : $\Delta F508$ dans CFTR (8)

Si on s'intéresse au génotype des patients européens, on se rend compte que la mutation F508del est présente chez **deux tiers des sujets**. Il existe en France, une base située à Montpellier, "CFTR France", qui entretient les données et recense la distribution des mutations dans notre pays.

	CFTR sauvage	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6
Type de défauts		Ø protéine	Ø trafic	Ø fonction	Diminution de la fonction	Moins de protéines	Moins stable
Exemples de mutations		p.Gly542* p.Arg553* p.Trp1282*	p.Gly85Glu p.Ile507del p.Phe508del p.Asn1303Lys	p.Val520Phe p.Ser549Arg p.Gly551Asp	p.Arg117His p.Arg334Trp P;Ser1235Arg	p.Arg455Glu c.1680-886A>G c.2657+5G>A	Résiduel p.Phe508del p.Gln1412*
Approches requises		Restaurer la synthèse protéique	Corriger le repliement de la protéine	Restaurer la conductance du canal	Restaurer la conductance du canal	Maturation/Correction de l'épissage	Favoriser la stabilité protéique

Tableau 1 : Représentation des 6 classes de mutations décrites dans le gène CFTR

Les mutations connues sont classées selon le **type de défaut moléculaire** (Tableau 1). Nous allons d'abord aborder les *mutations de classe 1, 2 et 3* qui sont jugées comme étant **sévères**. Lorsque les patients présentent deux exemplaires de ces mutations, on observe, la plupart du temps, une insuffisance pancréatique et une

atteinte pulmonaire dès l'enfance. En France, 50% d'entre eux sont homozygotes à la mutation F508del, donc une proportion moindre comparée à la moyenne européenne précédemment citée.

Concernant les **mutations de classe 1**, elles correspondent à une absence de synthèse de la protéine CFTR, celle-ci n'est donc pas exprimée à la surface des cellules. Il s'agit de mutations non-sens avec des insertions ou des délétions qui via un codon stop prématuré donne naissance à un ARN messager incomplet ou même absent. La protéine formée est donc non fonctionnelle. On peut citer comme étant les plus fréquentes : *pGly542*, *pArg553*, *pTrp1282*. L'approche thérapeutique idéale serait de **restaurer cette synthèse protéique**.

Les **mutations de classe 2** comprennent par exemple *pGly58Glu*, *pAsn1303Lys* mais surtout *pPhe508del*. Dans cette classe, le repliement et le trafic intracellulaire de la protéine sont affectés. Sachant cela, il est logique de comprendre que la protéine mal repliée perturbe sa stabilité dans le réticulum et conduit à sa dégradation par le protéasome. Le phénomène s'appelle la dégradation associée au réticulum endoplasmique (ERAD) (8). En plus de ce phénomène, on constate un défaut de fermeture du canal chlore. Il serait donc intéressant au niveau thérapeutique de **travailler sur le repliement de la protéine**.

Les **mutations de classe 3** correspondent à une absence totale de la fonction de la protéine due à un défaut d'ouverture du canal CFTR. L'ATP ne se lie pas correctement aux domaines de liaison aux nucléotides (NBD) et n'est donc pas hydrolysé. On peut citer comme exemple la mutation G551D, présente chez environ 2 à 4% des patients. Ces mutations sont qualifiées de "mutations fermetures" car elles inactivent l'ouverture du canal. Au niveau thérapeutique, il est nécessaire de **restaurer la conductance du canal**.

Les **mutations des classes 4, 5 et 6** permettent de conserver une activité résiduelle de la protéine. Concernant la classe 4, il s'agit de mutations faux-sens qui se situent dans le domaine transmembranaire. La fonction de la protéine est diminuée, il faudra donc, comme pour la classe 3, restaurer la conductance du canal. La classe 5 correspond à une diminution de la quantité de protéines disponible à la membrane. Une piste thérapeutique serait de corriger/maturer l'épissage. Enfin, la classe 6 est

caractérisée par une instabilité de la protéine par un défaut au niveau du domaine C terminal qui doit être corrigé par les thérapeutiques.

Si le patient a une mutation sévère et de classe 4, il peut présenter, par exemple, une fonction pancréatique exocrine conservée pendant plusieurs années, sans signe de gravité.

Outre la classification selon la fonction de CFTR, il existe aussi une classification selon le **degré de pathogénicité** (de A à D) qui correspond aux conséquences cliniques : (9)

- **Groupe A** : CF-causing, les mutations sont associées à des formes “classiques” de mucoviscidose, sévères
- **Groupe B** : CFTR related disorders, les mutations sont associées à des formes modérées et tardives, mucoviscidose non classique de sévérité moyenne

→ Ces deux groupes de mutations sont dites “larges spectres”, de sévérité variable.

- **Classe C** : Les mutations sont neutres sans conséquence clinique
- **Classe D** : Le variant de signification clinique est inconnu ou incertain

4. Transmission

Comme nous l'avons déjà abordé, la mucoviscidose se transmet de manière **autosomique récessive**. Les deux parents doivent posséder le gène muté pour le transmettre à leur enfant. Parfois les parents connaissent leur statut génétique mais la découverte est le plus souvent fortuite à la naissance de l'enfant. On compte aujourd'hui en France plus de 2 millions de français porteurs d'un gène défectueux (soit une personne sur trente environ) (10).

Reprenons d'abord la définition d'un **gène récessif** : c'est un gène qui n'induit pas la pathologie s'il est seul. L'enfant doit posséder deux exemplaires dans son génome pour que la maladie soit présente (10).

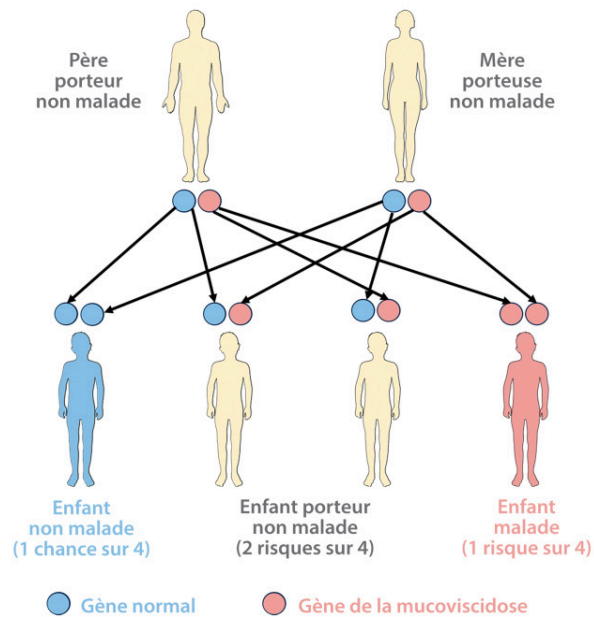


Figure 6 : Schéma de la transmission des gènes des parents à l'enfant (11)

Sur la figure 6, on peut observer que chaque parent possède un gène normal (**boule bleu**) et un gène de la mucoviscidose (**boule rouge**). Les deux parents sont donc porteurs sains, ils ne déclarent pas la maladie. **4 possibilités** existent concernant le statut génétique de leur futur enfant. Tout d'abord, les parents peuvent transmettre chacun leur gène sain, l'enfant sera donc sain sans aucun gène de la mucoviscidose. Si l'un des deux parents transmet un gène normal et l'autre parent un gène de la mucoviscidose, l'enfant aura le même statut génétique que ses parents, c'est-à-dire un gène sain et un gène défectueux. Avec cette combinaison, l'enfant ne sera pas malade, il sera porteur sain. Cette option représente deux risques sur quatre. A contrario, si les parents transmettent tous les deux leur gène défectueux, l'enfant sera atteint de la mucoviscidose, cela représente 1 risque sur 4 (10).

D. Dépistage

Tout d'abord, il est important de distinguer le dépistage du diagnostic. En effet, le dépistage arrive **en amont**. Il consiste à rechercher, ici chez un nouveau-né, la présence d'une pathologie sans que cet enfant n'ait de symptômes. Il s'oppose au

diagnostic, où on confirme la présence de la pathologie lorsque l'enfant présente déjà des symptômes. Il confirme ou non la maladie. Un dépistage doit être le plus précoce possible afin de faciliter la prise en charge du nourrisson et d'améliorer le pronostic à long terme.

1. Prénatal

Le dépistage prénatal est réalisé **pendant la grossesse**. Il permet de repérer des anomalies ou des pathologies visibles chez le fœtus. Plusieurs méthodes le permettent : les échographies trimestrielles, les marqueurs sériques maternels, des tests d'ADN libre circulant pour les trisomies, des dépistages ciblés s'il existe des antécédents. Ce dépistage peut conduire à un diagnostic prénatal que nous aborderons dans la prochaine partie.

2. Néonatal

Depuis 2002, chaque enfant, dès sa naissance, bénéficie d'un dépistage néonatal systématique grâce au **test de Guthrie**. Il n'est cependant pas obligatoire et nécessite le consentement des parents pour pouvoir réaliser l'analyse génétique. Ce dépistage consiste à rechercher certaines maladies génétiques dont la mucoviscidose, 48 à 72 heures après la naissance de l'enfant. Il est nécessaire pour permettre de déceler des potentielles pathologies chez le nouveau-né et ainsi prévenir les complications. Le principe de prélèvement est simple, il suffit d'une **goutte prélevée au talon**. Cette goutte est ensuite placée sur un papier buvard sur lequel un dosage de la **trypsine immuno-réactive** (TIR) est réalisé. Il s'agit d'une enzyme que l'on retrouve au niveau du pancréas, et qui permet de mettre en avant une atteinte pancréatique. Son dosage permet de repérer environ 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose mais l'augmentation de la TIR n'est pas spécifique de cette pathologie. Elle nécessite parfois, en complément, des recherches plus approfondies en biologie moléculaire à la recherche de 29 mutations possibles. Ainsi, si ce dosage est inférieur au seuil de **65 µg/L**, on peut conclure à un dépistage négatif. Cependant, si ce dosage est supérieur au seuil, il est nécessaire

de réaliser une étude du gène CFTR pour rechercher de possibles mutations et réaliser éventuellement dans un troisième temps, un test de la sueur que nous aborderons dans une prochaine partie.

Si les parents de l'enfant ne donnent pas leur accord pour l'**étude génétique**, on recommencera un dosage de la TIR à 21 jours de la naissance. Si la concentration est de nouveau supérieure au seuil de 65 µg/L, le test de la sueur sera réalisé sans besoin d'étude génétique. Cette stratégie de dépistage est résumée dans la Figure 7 (12) (13).

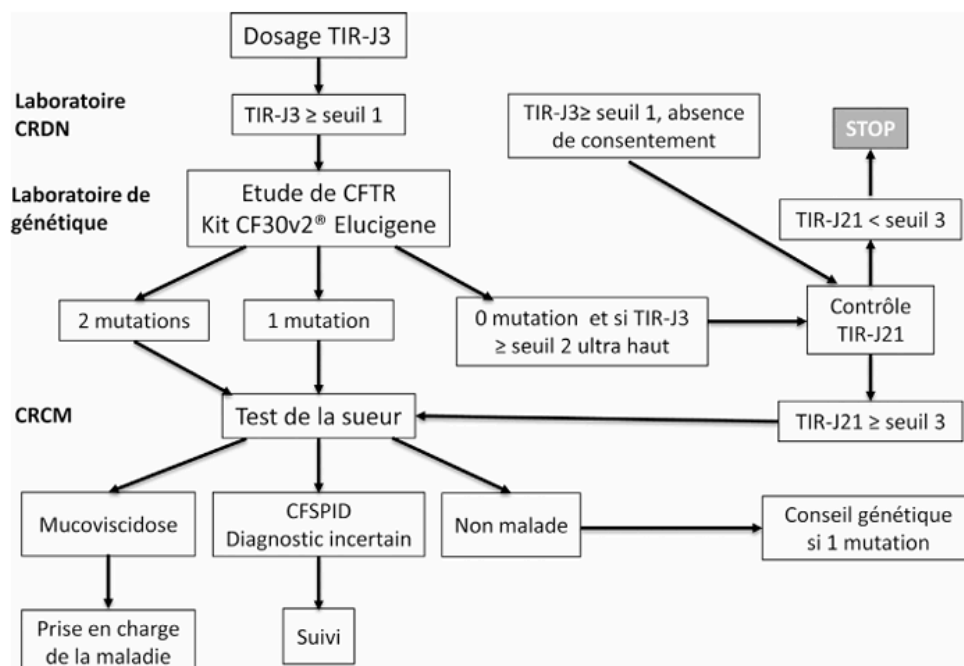


Figure 7 : Algorithme actuel TIR-DNA en France. CRCM : Centre de ressources et de compétence de la mucoviscidose, TIR : trypsine immunoréactive, dosée à trois jours (j3) et à trois semaines de vie (j21), TS : test de la sueur (12)

Outre la mucoviscidose, il est possible de dépister d'autres pathologies comme l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose, la phénylcétonurie, un déficit en MCAD (déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne), l'hyperplasie congénitale des surrénales, **sept maladies** du métabolisme (l'homocystinurie, la leucinose ou maladie des urines à « odeur de sirop d'érable », la tyrosinémie de type 1, l'acidurie isovalérique, l'acidurie glutarique de type 1, le déficit en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne longue, le

déficit primaire en carnitine) et depuis septembre 2025 s'ajoute à cette liste : l'amyotrophie spinale proximale, des déficits immunitaires combinés sévères (DICS) et le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD). (14)

Lors de l'un de mes stages hospitaliers, j'ai eu la chance d'assister à la réalisation de tests de Guthrie chez des nouveau-nés. Les puéricultrices le réalisent préférentiellement lors d'un repas qui a pour effet d'apaiser le bébé. Elles prélèvent ainsi plusieurs gouttes de sang qu'elles déposent sur le papier buvard. Le sang doit traverser ce papier pour que le prélèvement soit considéré comme correct et puisse être analysé. Les parents reçoivent le document à remplir avant le test ainsi qu'un dépliant qui explique brièvement le but de celui-ci (annexe 2). Ils peuvent donc en prendre connaissance en amont et poser des questions si nécessaire. Les noms et prénoms des deux parents doivent être inscrits ainsi que leurs signatures (cadre rouge sur la figure 9). Il est d'ailleurs nécessaire de prévenir les parents de **ne pas mettre les doigts sur la partie buvard** puisqu'ils risquent d'altérer le papier comme indiqué sur celui-ci (figures 8 et 9).

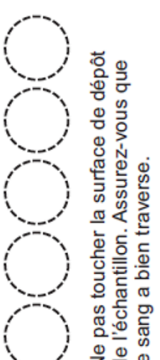
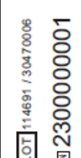
 			ENFANT NOM : <u>3</u> (Nom déclaré à l'état civil) Prénom : _____ Sexe : M ☐ F ☐ Né(e) le : _____ Étiquette enfant Né(e) à : _____ h _____ min Terme : _____ SA + _____ jours Poids : _____ g Nom de naiss. de la mère : _____ Maternité naissance : _____ Code Maternité : _____ <u>1</u> PRÉLÈVEMENT Prélevé le : _____ à : _____ h _____ min Nom Préleveur : _____ Lieu prélèvement : Maternité de naissance ☐ Domicile ☐ Autre ☐ si autre Lieu / Code : _____ <u>6</u> DRÉPANOCYTOSE N-NÉ À RISQUE Oui ☐ Non ☐ Transfusion globules rouges ☐ Si oui, Date : _____ <u>2</u>	N° NAISSANCE VÉRIFICATION AUDITION ☐ N-né à risque de surdité. Si OUI, précisez : <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">1^{er} test</th> <th colspan="2">Re-test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Date : _____</td> <td>Date : _____</td> <td>Date : _____</td> <td>Date : _____</td> </tr> <tr> <td>Lieu : _____</td> <td>Lieu : _____</td> <td>Lieu : _____</td> <td>Lieu : _____</td> </tr> <tr> <td>OEA ☐</td> <td>PEA ☐</td> <td>OEA ☐</td> <td>PEA ☐</td> </tr> <tr> <td>Normal ☐</td> <td>À surveiller ☐</td> <td>Normal ☐</td> <td>À surveiller ☐</td> </tr> <tr> <td>OD ☐</td> <td>OG ☐</td> <td>OD ☐</td> <td>OG ☐</td> </tr> </tbody> </table> Rendez-vous le : _____ Lieu : _____ Avec : _____ Tél : _____ ☐ Le dépistage auditif n'a pas pu être réalisé car :	1 ^{er} test		Re-test		Date : _____	Date : _____	Date : _____	Date : _____	Lieu : _____	Lieu : _____	Lieu : _____	Lieu : _____	OEA ☐	PEA ☐	OEA ☐	PEA ☐	Normal ☐	À surveiller ☐	Normal ☐	À surveiller ☐	OD ☐	OG ☐	OD ☐	OG ☐
	1 ^{er} test		Re-test																									
Date : _____	Date : _____	Date : _____	Date : _____																									
Lieu : _____	Lieu : _____	Lieu : _____	Lieu : _____																									
OEA ☐	PEA ☐	OEA ☐	PEA ☐																									
Normal ☐	À surveiller ☐	Normal ☐	À surveiller ☐																									
OD ☐	OG ☐	OD ☐	OG ☐																									

Figure 8 : Recto du buvard du dépistage néonatal (15)

Légende : **1** – Le Code Maternité est un code à 3, 4 ou 5 caractères alphanumériques. Le Code Maternité correspond au code de la maternité de naissance.

2 – A partir du 1er novembre 2024, le dépistage de la drépanocytose est généralisé à l'ensemble des naissances. Les naissances à risque de drépanocytose ne seront plus à indiquer ici.

3 – Au mieux, le nom renseigné doit être le nom de l'enfant déclaré à l'état civil. Si la déclaration à l'état civil n'a pas été faite, il demeure important de noter le nom transmis par les parents.

4 – Le rang de naissance correspond à l'ordre de naissance pour une grossesse multiple. Ainsi au cours d'un accouchement de jumeaux, il conviendra de mettre 1/2 pour le premier enfant né, et 2/2 pour le second.

5 – Selon le statut du prélèvement, il est nécessaire de cocher prélèvement « initial » ou « 2e prélèvement ». En effet, il est parfois nécessaire de refaire un prélèvement. Tout nouveau prélèvement (2ème, 3ème ou plus) doit nécessiter de faire cocher la case « 2e prélèvement ».

6 – Le code demandé est le code du service de prélèvement, comme pour le code maternité, il peut être retrouvé auprès du [Centre Régional de Dépistage Néonatal](#).

The image shows the back of a form for parental consent to a genetic test. It is divided into two main sections: 'CONTACT DES PARENTS' and 'CONSENTEMENT PARENTAL MUCOVISCIDOSE'. The 'CONTACT DES PARENTS' section includes fields for parents' address, CP (postal code), Ville (city), Tél (1) (phone), Tél (2) (phone), Email, and a section for a healthcare professional to contact in case of need, including Nom (name), Fonction (function), Code Postal (postal code), and Ville (city). The 'CONSENTEMENT PARENTAL MUCOVISCIDOSE' section includes a statement of informed consent, fields for Parent 1 and Parent 2, and a section for the child's name and date of birth. There are also checkboxes for 'Autorisons' (we authorize) and 'N'autorisons pas' (we do not authorize) the test, and a field for 'Fait le' (made on) with a signature line. On the right side, there are several logos and a barcode area with the code '2200000001'. The bottom right corner contains the address and phone number of the CNCDN (Centre National de Dépistage Néonatal) in Tours.

Figure 9 : Verso du document accordant ou non le consentement parental à la réalisation d'un test génétique participant au diagnostic (16)

Légende : **7** – Les informations contenues dans le paragraphe concernant les parents permettront de recontacter les parents en cas de besoin. Ces informations sont donc essentielles pour avertir les parents des résultats de leur enfant.

8 – L'item « Médecin déclaré CPAM » doit être complété avec le nom du médecin traitant des parents. Il peut être remplacé pour l'identité de tout autre professionnel ayant suivi les parents ou destiné à suivre l'enfant (pédiatre, SF, ...).

9 – La ville correspond à la ville d'exercice du professionnel. Cela permettra aux Centres Régionaux de Dépistage Néonatal de retrouver le professionnel et de la contacter en cas de besoin.

A la suite de ce prélèvement, le document est envoyé dans une enveloppe, via la poste, dans différents centres régionaux de dépistage. Il s'agit de structures au sein de centres hospitaliers universitaires. L'ensemble des laboratoires métropolitains réalisent le dosage de la TIR. Cependant seuls 8 laboratoires réalisent l'analyse du

gène CFTR : Bordeaux, Brest, Caen, Lille, Lyon, Montpellier, Paris et Reims (17). Le délai de retour est d'environ **30 jours**. Si les parents n'ont pas de retour passé ce délai, le résultat est considéré comme étant négatif.

E. Diagnostic

Dans cette partie, nous allons citer les principaux éléments qui peuvent conduire au diagnostic de la mucoviscidose. Le test de Guthrie en fait partie, nous l'avons déjà détaillé dans la partie précédente.

1. Prénatal et pré-implantatoire

Le **diagnostic prénatal** est réalisé à l'aide d'une **amniocentèse**. Cela consiste à prélever du liquide amniotique, ou des cellules du placenta dans l'utérus de la mère pour ensuite réaliser une analyse génétique de l'embryon. Il peut être réalisé chez la femme enceinte, en début de grossesse ou après une échographie qui aurait détecté une anomalie du transit intestinal. Mais ce prélèvement n'est pas un geste anodin, il peut amener à une fausse couche dans 1% des cas. Si ce diagnostic se révèle positif, il peut conduire à une interruption médicale de grossesse.

Le **diagnostic pré-implantatoire** est réalisé lors d'une fécondation in vitro. Les cellules embryonnaires sont analysées et triées afin de sélectionner un embryon non malade et ainsi pouvoir l'implanter dans l'utérus de la future maman. (18)

2. Suivi échographique

Un suivi rapproché lors de la grossesse est réalisé. Des échographies de contrôles peuvent permettre de mettre en évidence, par exemple, un **intestin hyperéchogène** (19) qui peut être le signe d'un bouchon muqueux, appelé un **iléus méconial**, souvent provoqué par la mucoviscidose. On peut donc apercevoir dans certains cas : des dilatations digestives comme des atrésies du grêle ou une péritonite méconiale qui est traduite par la présence de calcifications pariétales

intestinales ou péritonéales. En cas de doute, une analyse génétique peut être réalisée au préalable afin de trouver de possibles mutations CFTR chez les parents. Si le résultat s'avère positif à une ou plusieurs mutations, une **amniocentèse** peut être réalisée comme nous l'avons déjà abordé. On remarque que la plupart du temps, les poumons sont préservés jusqu'à la naissance. Des anomalies peuvent être perçues au niveau du pancréas et des intestins comme nous l'avons cité mais ne sont pas entièrement spécifiques de la mucoviscidose. Ils peuvent aussi correspondre à des infections, la trisomie, des retards de croissance intra utérins ou même à des saignements intra-amniotiques (20). Ces découvertes doivent faire l'objet d'investigations afin de confirmer ou non le diagnostic de la mucoviscidose comme un bilan étiologique complet afin de trouver des possibles mutations, un examen échographique minutieux avec un suivi régulier des signes digestifs et de la croissance fœtale.

3. Analyse génétique

Rappelons que la mucoviscidose est une maladie qui se transmet de manière **autosomique récessive**. Les deux parents doivent posséder et transmettre le gène muté pour que l'enfant soit atteint de la maladie. Si chacun des deux parents possède un gène muté et qu'ils sont porteurs sains, alors l'enfant a un risque sur quatre de développer la maladie. Les recherches génétiques chez les parents peuvent être réalisées après un test de Guthrie révélateur, ou après la naissance d'un premier enfant atteint, s'il existe des antécédents familiaux, si l'un des conjoints est atteint et souhaite connaître son risque de transmission ou même en vue d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. (2) (13)

Après accord parental et avec une méthode de PCR, les mutations les plus fréquentes sont recherchées, soit environ 80% des mutations.

Il est possible qu'aucune mutation ne soit retrouvée. Dans ces cas-là, il est possible d'utiliser une méthode complémentaire comme le **séquençage nouvelle génération** (NGS). Il permet de mettre en évidence plus précisément la séquence des deux copies du gène CFTR et de possiblement poser le diagnostic de mucoviscidose. Cette méthode est donc plus sensible, rapide et permet d'analyser la totalité du gène. (13)

Comme détaillé précédemment, un **consentement des parents** est obligatoire pour réaliser l'étude génétique d'un enfant.

4. Test de la sueur

Il s'agit d'un test caractéristique de la mucoviscidose qui peut être réalisé **dès trois kilos et environ trois semaines après la naissance** (21). Il est réalisé lorsque l'étude génétique a permis de mettre en avant 1 ou 2 mutations ou que les deux dosages de TIR sont supérieurs au seuil et que les parents n'ont pas donné leur accord pour l'étude génétique. À l'époque, on mettait le corps de l'enfant dans un sac plastique pour le faire transpirer et récolter la sueur qui devait être salée. Aujourd'hui ce test est réalisé au CRC (Centre de Ressources et de Compétences) de la mucoviscidose, à l'hôpital, en utilisant la **stimulation par iontophorèse à la pilocarpine**, au niveau de la face interne du bras, au-dessus du pli du coude. La pilocarpine possède des propriétés cholinergiques qui permettent d'augmenter la sécrétion de sueur par les glandes sudoripares. On fait passer en transdermique durant 5 minutes un courant de faible intensité au travers de gels imprégnés de pilocarpine (22). Puis, on recueille la sueur grâce à un collecteur fixé à l'aide d'un bracelet au bras de l'enfant pour pouvoir la doser (figure 10). Une concentration en chlorure supérieure à **60 mM/L** dans la sueur collectée est généralement évocatrice de la maladie (13). La maladie est écartée en dessous de **30 mM/L** et le diagnostic est intermédiaire entre ces deux valeurs (21). Avant de tirer toute conclusion quant au diagnostic, il faut écarter d'autres causes comme une hypothyroïdie non traitée, un diabète insipide néphrogénique, une insuffisance surrénalienne non traitée, un pseudo-hypoaldostérisme, une glycogénose, une fucosidose ou même une prise de corticoïdes.

Le test doit être réalisé par un personnel habilité et formé. La récolte de la sueur doit durer 30 minutes. En dessous de 20 minutes, la production n'est pas assurée et au-dessus d'une heure il existe un risque de réabsorption.

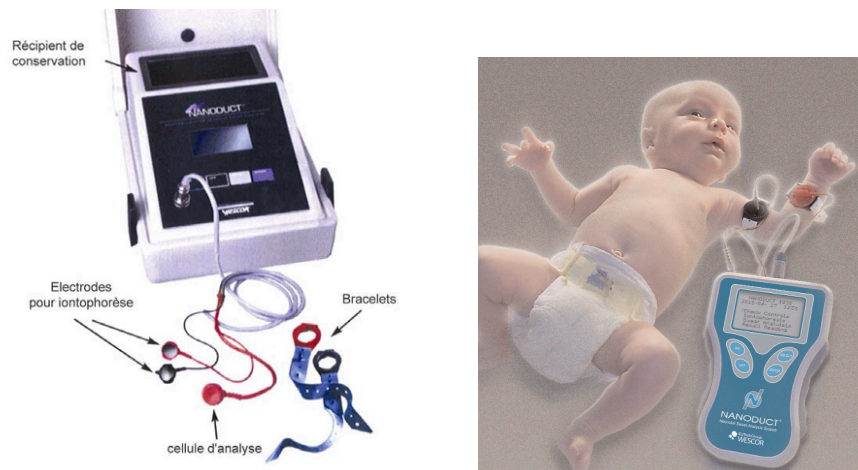


Figure 10 : Appareil Nanoduct permettant de réaliser le test de la sueur

5. Différence de potentiel de l'épithélium nasal

La différence de potentiel de l'épithélium nasal est utile pour mesurer la **tension** à ce niveau. Cette tension résulte du transport d'ions transépithéliaux et reflète en partie la fonction du canal CFTR. Il existe donc une corrélation entre le phénotype de la mucoviscidose et l'électrophysiologie. Il s'agit d'une aide précieuse pour la recherche mais aussi pour l'analyse de l'efficacité des traitements récents comme la thérapie génique ou les modulateurs. Cet outil peut être utilisé si une fonction anormale de la protéine CFTR est repérée ou si le diagnostic n'est pas totalement défini.

Chez les sujets sains, un équilibre existe entre l'absorption du sodium et le transport du chlore. De plus, le volume de liquide à la surface est régulé. Ainsi, dans cet épithélium, la moindre absorption ou sécrétion de sels chargés induit une différence de potentiel mesurée grâce à la tension de surface. C'est donc logiquement que chez la personne malade on retrouve une **absorption du sodium par les cellules épithéliales trois fois supérieure à celle d'un épithélium sain**. Au contraire, la **sécrétion de chlore est diminuée**. En conclusion, le potentiel transépithélial sera donc majoré (**>40mV**) chez la personne atteinte de mucoviscidose. Cet élément, facile à mettre en place, constitue un bon outil dans le diagnostic de cette maladie.

(23)

6. Diagnostic différentiel

Le **diagnostic différentiel** permet de différencier une maladie d'une autre avec une similitude dans la symptomatologie notamment : des obstructions intestinales, des vomissements bilieux, du liquide présent sur l'intestin grêle, des masses au niveau de la région iléo-caecale ou même plus classiquement des douleurs ou des distensions au niveau de l'abdomen. Il est donc nécessaire d'évaluer la gravité et le caractère complet de l'obstruction. Des examens approfondis peuvent être réalisés comme un examen tomodensitométrique de l'abdomen afin de statuer sur des signes de souffrance à ce niveau.

Certaines maladies comme l'hyperchlorhidrose isolée (24) peuvent faire augmenter le taux de chlorure dans la sueur, ce qui peut entraver les tests diagnostiqués de la mucoviscidose. Un test génétique peut être utile dans ce cadre. De plus, naturellement, toute bronchectasie peut être due à la mucoviscidose mais peut-être aussi due à des maladies auto-immunes, des pneumonies, des dyskinésies ciliaires primitives ou même d'autres pathologies d'où l'importance d'un **diagnostic précis**. (25) (26) (27)

7. Annonce à la famille

L'annonce doit être faite rapidement après le diagnostic, la plupart du temps par un **médecin du CRCM** (Centre de Ressources et de Compétences de la mucoviscidose). Cette annonce, bien qu'anxiogène, ne doit pas être alarmiste. Il est important d'aborder l'après diagnostic avec la prise en charge, les différents traitements, les règles hygiéno-diététiques et surtout préciser l'importance d'une prise en charge globale. En effet, différents professionnels du médical et du paramédical vont intervenir dans la vie de ces enfants au quotidien. Il sera donc important d'expliquer le rôle de chacun des intervenants mais surtout l'importance des parents/responsables légaux dans l'accompagnement avec la maladie. De multiples entretiens et évaluations seront nécessaires. Différents points seront abordés comme : l'explication des traitements de fond, la proposition d'un soutien

psychologique pour les aidants, une possible consultation de conseil génétique pour les parents, la mise en contact avec les professionnels libéraux et enfin la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique. Il est aussi important de transmettre le nom de certaines associations si la famille le désire.

F. Symptomatologie

1. Respiratoire

La mucoviscidose touche en particulier le **système respiratoire** (représenté sur la figure 11) allant de l'appareil respiratoire inférieur à l'appareil respiratoire supérieur. Comme nous l'avons abordé, la protéine CFTR est un canal ionique présent à la surface des cellules épithéliales des organes producteurs de mucus ce qui entraîne une symptomatologie en rapport avec ces organes (28).

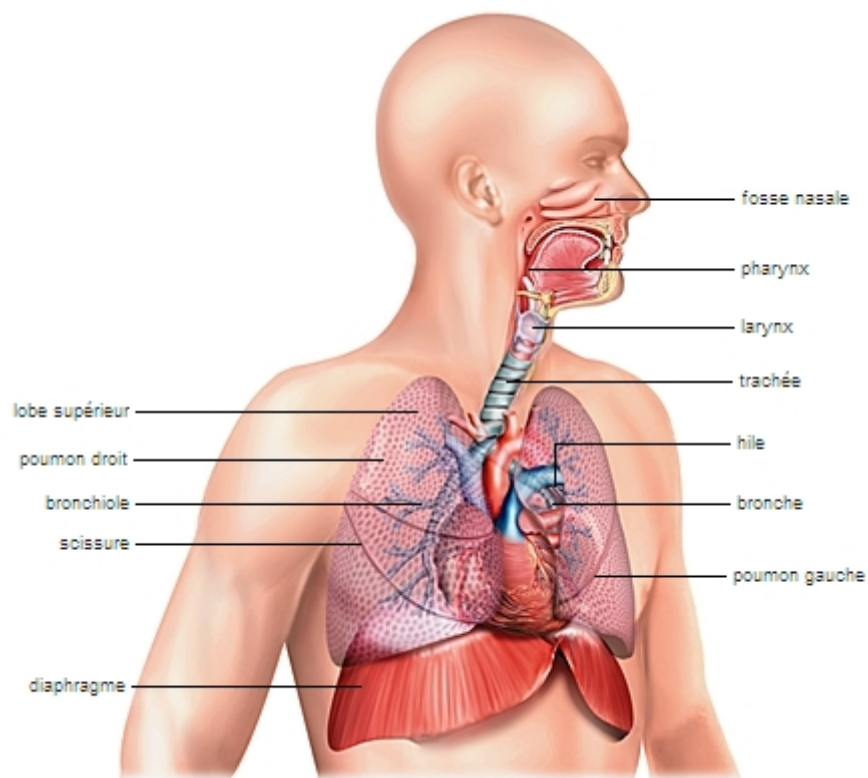


Figure 11 : Schéma de l'appareil respiratoire (29)

Une diminution des capacités respiratoires (**VEMS**) est fréquemment observée et représente une cible pour certaines thérapeutiques. Les sécrétions sont asséchées, le mucus est déshydraté, et une obstruction des voies bronchiques est retrouvée. La

déshydratation va **augmenter la viscosité et créer des bouchons** qui bloquent la respiration. Il s'agit du terrain propice pour les bactéries qui vont coloniser les bouchons de mucus et engendrer une **inflammation**. Les fonctions respiratoires vont être dégradées en lien avec ces infections. Des toux et sinusites chroniques, des dyspnées, des sifflements respiratoires (appelés **wheezing**) sont typiquement retrouvés chez les patients (30). Une dilatation permanente des bronches peut conduire à des **bronchectasies** (31). Le calibre des bronches est modifié comme on peut le constater sur la figure 12 (généralement de manière peu réversible) et s'accompagne d'hyper sécrétions **muco purulentes abondantes**.

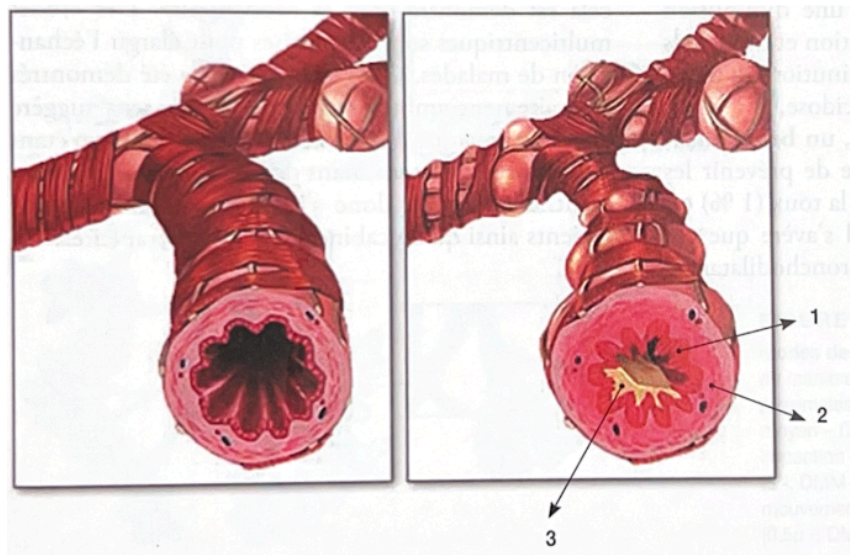


Figure 12 : Illustration d'une obstruction de bronchiole avec association d'oedème de la muqueuse (1), de bronchospasme (2) et d'hypersecretion (3)

Il est important d'aborder le rôle des **mucines**. Les mucines sont des glycoprotéines qui participent à l'organisation du mucus et en conséquence qui permettent la **protection des muqueuses** contre les agents infectieux.

Les mutations du gène CFTR entraînent une modification du flux ionique à travers la membrane plasmique des cellules épithéliales qui altère le réseau de mucines dans les organes comme les poumons. La concentration de mucines n'est pas directement

liée à l'infection mais elle possède un lien significatif avec les marqueurs de l'inflammation comme les polynucléaires neutrophiles.

La plupart du temps, on remarque qu'une **infection précède une inflammation**.

Via cette hypothèse, on peut penser que les lésions pulmonaires causées par l'inflammation peuvent être repérées de façon précoce avec l'imagerie, notamment la tomodensitométrie. On estime à 22%, les patients atteints de mucoviscidose qui présentent des lésions dès leur première année de vie. Certains parlent de cercle vicieux qui comprend : "**obstruction, infection, inflammation**", alors que d'autres suggèrent que c'est l'inflammation due au mucus qui engendre une colonisation bactérienne. C'est la théorie qui est aujourd'hui privilégiée (32).

En résumé, le mucus déshydraté dû aux modifications du transport des ions Cl^- , HCO_3^- et Na^+ entraîne la **réduction des mouvements ciliaires** qui ne peuvent plus exercer leur rôle. Chez un sujet sain, les cils tapissent la surface des cellules ciliées et assurent le transport du mucus en battant de manière coordonnée afin de produire des ondes permettant le déplacement du mucus en alternant des phases de propulsion et des phases de récupération. Au cours de la mucoviscidose, ils sont immobilisés et le mucus ne circule plus. Une possible infection bactérienne induit une réponse immunitaire exacerbée ce qui engendre une surproduction de mucus mais de manière contreproductive.

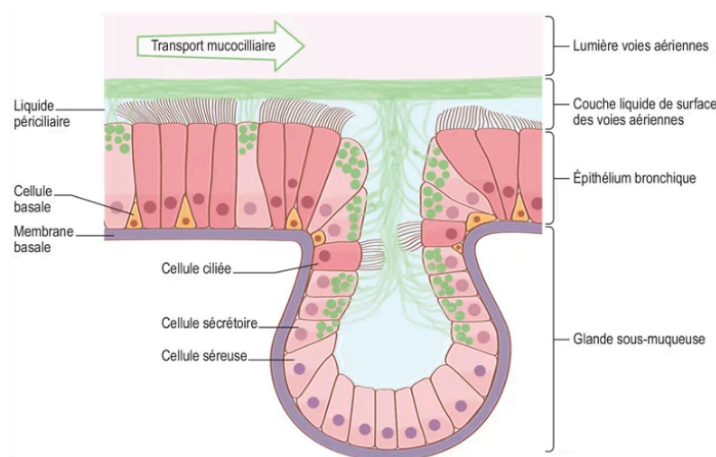


Figure 13 : Description schématique d'un segment de muqueuse bronchique proximale caractérisée par la présence de glandes sous muqueuses, l'abondance des cellules ciliées et l'aspect en colonne des cellules épithéliales (33)

Les cellules sécrétoires permettent de produire les **mucines**, représentées par les filaments verts sur la figure 13. On peut également observer le début des mouvements ciliaires à gauche du schéma. Les différentes cellules représentées ici permettent de former ensemble la **couche ASL** (*Airway Surface Liquid*) qui correspond au liquide de surface des voies aériennes. Elles permettent aussi de produire différentes molécules avec des rôles antimicrobiens et d'immuno-modulation. Avec cette représentation, il est facile de comprendre que lorsque cette couche est correctement hydratée, les battements ciliaires peuvent se faire mais dès lors que celle-ci est déshydratée, **le mucus s'effondre sur les cils et les englue comme représenté sur la figure 14** (33).

La compréhension de ce mécanisme est absolument nécessaire afin de faciliter et accélérer la prise en charge de la mucoviscidose.

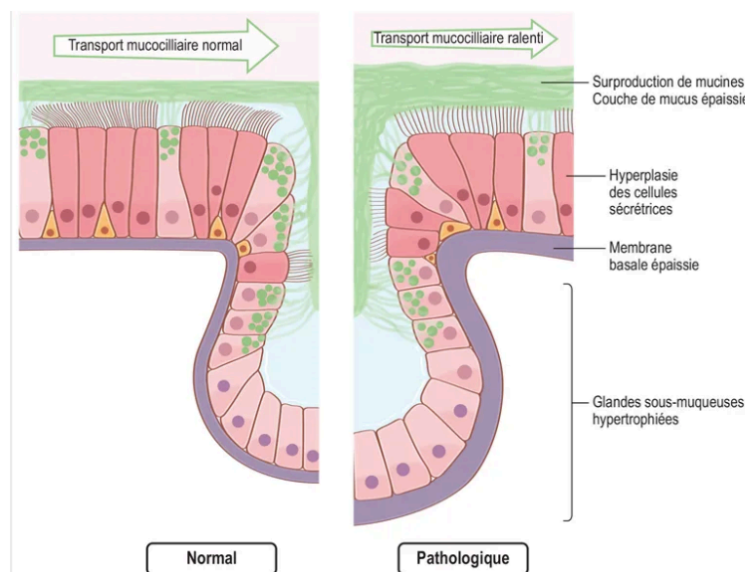


Figure 14 : Représentation schématique d'une surface épithéliale saine et pathologique (33)

2. Digestif

a. Pancréatique

L'atteinte digestive de la maladie contribue en grande partie à la **morbidité** de celle-ci et engendre des conséquences sur le système pulmonaire comme nous l'avons vu précédemment. Les anomalies de CFTR induisent des anomalies sur les différentes sécrétions biliaires, pancréatiques... Les sécrétions sont épaissies, les petits canaux sont obstrués et cela mène à une détérioration progressive de la fonction pancréatique.

Sur le plan physiopathologique, on observe chez ces patients **une infiltration graisseuse, une atrophie et une fibrose du pancréas** appelée secondaire car elle est due à la précipitation des sécrétions pancréatiques visqueuses.

Différents éléments peuvent pallier ces anomalies comme un régime **hypercalorique, hyperlipidique**, accompagnés d'**enzymes pancréatiques**, que nous aborderons en détail dans une prochaine partie, mais ne permettent pas de résoudre complètement ces anomalies (34).

Le plus couramment, on observe une insuffisance pancréatique **exocrine**. Les sucres complexes et les graisses sont mal digérés. Ce dysfonctionnement du système digestif est très rapidement mis en évidence chez le nourrisson. L'excès d'acide entraîne une **précipitation des acides biliaires**. L'absorption des graisses et des vitamines liposolubles est perturbée. Cette dénutrition peut conduire à des troubles de développement de l'enfant.

La fibrose déstructure les îlots de Langerhans ce qui peut conduire à une dérégulation de la sécrétion d'insuline, une hormone hypoglycémiante. **Le diabète peut alors apparaître et représente la 3e complication la plus fréquente** après les atteintes respiratoire et pancréatique avec une prévalence allant de 30 à 50% (28). Cette prévalence augmente suivant l'âge avec environ 15% de diabétiques à 20 ans contre 50% à 30 ans (35). Ce diabète se manifeste classiquement par une soif intense, une perte de poids, une fatigue et une augmentation des épisodes infectieux.

Le mécanisme aboutissant au diabète est constitué de plusieurs éléments qui agissent de manière **synergique** comme nous pouvons le constater sur la figure 15. Il est complexe et associe une diminution de la production et de la sensibilité à l'insuline avec une augmentation parallèle du glucagon, une hormone hyperglycémiante. La surveillance doit être renforcée chez les patients traités par corticothérapie au long cours, élément qui pourrait accentuer ce phénomène.

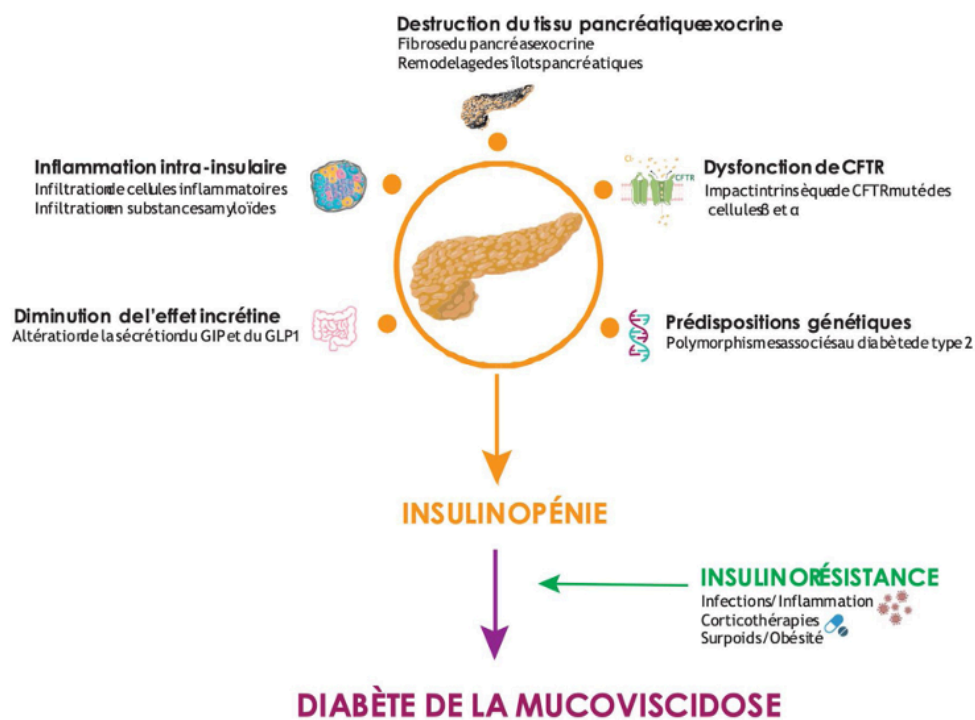


Figure 15 : Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose (36)

Un diagnostic rapide doit être réalisé chez les patients présentant ces symptômes et la prise en charge doit être précoce afin de réduire les complications possibles. Un suivi des **macro et des microangiopathies** incluant les rétinopathies ou les néphropathies doit être rigoureux puisqu'ils sont aussi fréquents qu'un diabète classique. Néanmoins, la vitesse de progression et la sévérité seraient moindres dans le cas d'un diabète de la mucoviscidose. Le tableau 2 ci-dessous résume les différences entre un diabète de la mucoviscidose et un diabète de type I, II ou MODY (Maturity onset diabetes of the young). Le diabète de la mucoviscidose est particulier,

il mélange les deux formes du diabète : le type 1 (insulino-dépendant) et le type 2 (insulino-résistant). Certaines études ont même démontré qu'il existe un polymorphisme génétique entre le diabète de type II et le diabète de la mucoviscidose (36).

	Diabète de la mucoviscidose	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète MODY
Antécédents familiaux de diabète	Aucun	Parfois	Fréquents	Multiples
Antécédents personnels	Mucoviscidose	Aucun le plus souvent, ou autre maladie auto-immune	Obésité	Aucun
Âge	Adolescents, jeunes adultes (18-25 ans)	Enfants, adolescents, jeunes adultes	Adolescents, adultes	Enfants, adolescents, jeunes adultes
Poids habituel	Normal – dénutrition	Normal	Surpoids – obésité	Normal
Début	Insidieux	Aigu	Insidieux	Insidieux
Mode de découverte	Dépistage, pauci-symptomatique	Symptomatique	Découverte fortuite, dépistage, pauci-symptomatique ou symptomatique	Dépistage familial, découverte fortuite, pauci-symptomatique
Caractéristiques cliniques	Syndrome cardinal ¹ , rare déclin de la fonction respiratoire, antibio-dépendance, retard de croissance et de puberté	Syndrome cardinal ¹ , acidocétose inaugurale (40 %)	Syndrome cardinal ¹ , acidocétose rare, <i>acanthosis nigricans</i>	Syndrome cardinal ¹ , acidocétose exceptionnelle
Caractéristiques biologiques	Hyperglycémie à jeun rare, hyperglycémie post-prandiale modérée, cétonurie absente, absence d'acidocétose	Hyperglycémie majeure, cétonurie très fréquente, acidocétose inaugurale (40 %)	Hyperglycémie à jeun et post-prandiale modérée, cétonurie rare, acidocétose rare	Hyperglycémie à jeun et post-prandiale modérée, cétonurie rare, acidocétose exceptionnelle
Dysimmunité (anticorps anti-cellule β)	absent	Présent	Absent	Présent

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young.

¹Syndrome polyuro-polydipsique et amaigrissement.

Tableau 2 : Caractéristiques du diabète de la mucoviscidose et comparaison aux autres types de diabète (36)

Un dépistage doit être réalisé tous les ans dès 15 ans ou même plus tôt si on repère des signes évocateurs. L'**hyperglycémie provoquée par voie orale** reste le test de référence et est réalisée dès 10 ans dans les CRCM avec des dosages aux trois temps : **T0, T60 et T120 minutes**. Les CRCM en France ne sont pas tous homogènes sur la réalisation de ces tests. Les résultats de la glycémie sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous.

Anomalies de la tolérance au glucose	Glycémie à jeun	Glycémie 2 heures	Glycémie 1 heure
Normale	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL	Sans INDET < 11,1 mmol/L (< 200 mg/dL) Avec INDET ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
Hyperglycémie modérée à jeun	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L ≥ 110 mg/dL et < 126 mg/dL	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL	
Intolérance au glucose sans hyperglycémie à jeun	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L et < 11,1 mmol/L ≥ 140 mg/dL et < 200 mg/dL	
Intolérance au glucose avec hyperglycémie modérée à jeun	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L ≥ 110 mg/dL et < 126 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L et < 11,1 mmol/L ≥ 140 mg/dL et < 200 mg/dL	
Diabète sans hyperglycémie modérée à jeun	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	≥ 11,1 mmol/L ≥ 200 mg/dL	
Diabète avec hyperglycémie à jeun	> 7 mmol/L > 126 mg/dL	≥ 11,1 mmol/L ≥ 200 mg/dL	

INDET : *indeterminate glycemia* – Anomalie indéterminée de la tolérance au glucose.

Tableau 3 : Anomalies de la tolérance au glucose au cours de la mucoviscidose définies selon l'hyperglycémie provoquée par voie orale (36)

b. Hépatobiliaire

Concernant le foie, les atteintes sont les conséquences de la dysfonction de la protéine CFTR qui entraîne une production biliaire altérée et induit une inflammation chronique conduisant à la **cirrhose**. La cirrhose est une maladie grave du foie caractérisée par des lésions hépatiques irréversibles. La symptomatologie est représentée par un **ictère**, de la **fatigue** mais elle est parfois asymptomatique donc difficile à repérer et la prise en charge peut ainsi être retardée. Les analyses sanguines peuvent faciliter la mise en évidence des perturbations hépatiques. Dans ce contexte, on retrouve une augmentation des gamma-glutamyl-transférases ou des transaminases (**ASAT**, **ALAT**), marqueurs d'un dérèglement hépatique.

Cette atteinte est chronique et aura pour conséquences une dénutrition, un retard de croissance ainsi qu'un affaiblissement général (35).

Cependant, l'atteinte hépatique est observée relativement tard, rarement à l'âge pédiatrique. Environ 5 à 10% des patients vont observer l'apparition d'une cirrhose durant leur première décennie. Une plus grande majorité peut rencontrer une **hypertension portale** qui expose les patients à un risque hémorragique au niveau

digestif durant leur deuxième décennie. Cette augmentation de pression peut être responsable de varices de l'œsophage et conduire à un épanchement responsable d'ascite.

En clair, il est important de réaliser des **dépistages annuels** afin de mettre en évidence le plus tôt possible une probable atteinte hépatique et mettre en place un traitement substitutif. Les signes recherchés sont une splénomégalie et/ou une hépatomégalie ainsi qu'une anomalie des enzymes hépatiques comme abordé précédemment. Les complications d'une cirrhose hépatique sont à l'origine de **2.5%** de décès des patients atteints de la mucoviscidose (37).

c. Intestinale

On peut observer deux cas de figure : une constipation chronique/syndrome d'obstruction intestinale distale ou des diarrhées fréquentes. Dans les deux cas, les douleurs abdominales sont récurrentes.

Les troubles du transit sont fréquemment retrouvés. Les selles sont volumineuses et grasses, appelées **stéatorrhées**. Elles sont signes de défaut d'absorption des graisses. L'IMC est diminué, les patients sont dénutris ce qui engendre des retards de croissance. Des occlusions intestinales sont aussi retrouvées, appelées **iléus méconial**. Le **méconium** est la première selle émise par un nourrisson dans l'iléon. On le retrouve parfois épaissi, ce qui cause des occlusions néonatales. La reprise de poids après la naissance peut donc être plus lente pour ces enfants : deux à trois semaines au lieu de 8 à 10 jours. (31)

3. Appareil reproducteur

L'appareil reproducteur et la fertilité sont altérés. Chez les hommes, au niveau anatomique, on remarque une **fermeture du canal déférent** qui permet le transport des spermatozoïdes des testicules vers la prostate. Sans ce canal, les spermatozoïdes ne peuvent pas circuler et cela **induit une infertilité chez 98% des patients de sexe masculin atteints de la mucoviscidose**. La production de spermatozoïdes n'est pas altérée mais ils ne peuvent pas circuler dans l'appareil reproducteur. Il est aussi probable de repérer l'absence d'une partie de l'épididyme qui sert au stockage des spermatozoïdes. Les vésicules séminales sont souvent mal

formées et conduisent à une diminution de la quantité de sperme émise qui en plus de cela, ne contient que peu ou pas de spermatozoïdes, phénomène appelé **l'azoospermie**.

Chez les femmes, une baisse de la fertilité est aussi observée due à **l'épaississement de la glaire cervicale** (35). Néanmoins, différentes aides permettent désormais aux femmes de pouvoir procréer avec un suivi très rapproché puisqu'il existe un risque non négligeable d'exacerbation durant la grossesse.

Avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de grossesses chez ces femmes est en constante évolution. En France, en presque 20 ans, l'incidence des grossesses a été multipliée par quatre. Le premier cas de grossesse chez une femme ayant la mucoviscidose a été déclaré en 1960 mais l'histoire s'est terminée tragiquement puisque cette femme est décédée 6 semaines après l'accouchement d'une insuffisance cardio-respiratoire (20). Le constat est assez net : durant la grossesse a lieu une perturbation de la mécanique respiratoire, une potentielle immunodépression mais surtout des besoins nutritionnels croissants qui ont un impact négatif sur la mère et l'enfant.

4. Rhumatologique

Au niveau rhumatologique, il est fréquent de retrouver des **troubles de la densité minérale osseuse**. Les patients atteints de mucoviscidose ont plus de risque de développer une ostéopénie ou une ostéoporose (30). On recense une prévalence croissante avec l'âge, atteignant 38% pour l'ostéopénie et 23% pour l'ostéoporose (28). Un suivi par ostéodensitométrie est donc recommandé afin de prévenir ces complications.

Avec la progression de la recherche au niveau thérapeutique, de nouvelles manifestations extra pulmonaires ont émergé, notamment articulaires. L'incidence des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde en plus de la mucoviscidose est élevée et représente environ 1/3 des patients (38). Pour rappel, la polyarthrite rhumatoïde est une maladie articulaire inflammatoire et chronique qui est

caractérisée par des poussées de durée variable. Elle se retrouve le plus couramment au niveau des articulations des mains et des pieds. Le **marqueur anti-CCP** (anti-peptides cycliques citrullinés) de cette pathologie représente un intérêt diagnostique et peut être détecté précocement. L'évolution de ces deux affections semble être liée et dépendante du statut infectieux du patient comme le décrit l'étude menée par le Dr Doyen au CRCM de Lille (39).

5. Autres symptomatologies

En plus des comorbidités classiques que nous venons d'aborder, il en existe d'autres émergentes du fait du vieillissement de la population. Des **sur-risques de cancers digestifs** sont apparus chez ces patients touchant en particulier les voies intestinales, biliaires mais aussi l'appareil testiculaire et colorectal du fait de la quasi constante dysbiose intestinale (28). Des cas de **leucémies et de cancer du cerveau** ont aussi été mis en évidence du fait d'une exposition cumulée aux rayons X, résultat d'une accumulation de scanners notamment. L'étude internationale EPI-CT, coordonnée par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), débutée en 2010 et parue en 2023, vise à évaluer le risque de la survenue de cancers chez les enfants et les adolescents exposés aux rayonnements. L'étude met en avant un surrisque du développement d'hémopathies. Cependant, l'imagerie, notamment la tomodensitométrie (scanner) possède un véritable intérêt diagnostique. Il ne faut donc pas complètement renoncer à cet examen mais appliquer les règles de radioprotection : une indication bien définie confirmée par un radiologue, une substitution qui n'expose pas aux rayons X comme un IRM ou une échographie et logiquement, utiliser la dose la plus faible possible (40).

De même, l'**insuffisance rénale chronique** est une complication possiblement induite par le diabète ou même par une exposition répétée et prolongée aux aminosides (que nous aborderons dans la partie traitement), mais aussi aux immunosuppresseurs qui peuvent impacter la fonction rénale. En conséquence, les patients transplantés pulmonaires sont plus à risque de présenter toutes ces comorbidités (28). Elles sont résumées dans le tableau 4.

Il est aussi à souligner l'importance de la santé mentale et de l'augmentation de la prévalence des symptômes d'anxiété, de stress et de dépression, recensés chez les

patients mucoviscidoses et leur entourage. Un questionnaire “Patient Health questionnaire” permet de dépister ces symptômes (28).

Comorbidités classiques		Comorbidités émergentes	
Pancréatiques : insuffisance pancréatique exocrine ; diabète (micro- et macroangiopathie)	Iatrogènes : insuffisance surrénalienne (corticoïdes, azolés) ; ototoxicité (aminosides) ; néphrotoxicité (aminosides)	Néoplasies : cancer colorectal ; tube digestif (intestin grêle, bas œsophage, voies biliaires) ; testiculaire ; leucémie lymphoïde	Insuffisance rénale chronique : microangiopathie diabétique : amylose ; protéinurie ; iatrogénie (infarctus rénaux)
Hépatiques : élévation des enzymes hépatiques ; stéatose ; cirrhose	Ostéoarticulaires : ostéopénie/ostéoporose	Cardiovasculaires : obésité ; dyslipidémie	Patients transplantés pulmonaires : insuffisance rénale chronique ; diabète ; HTA ; cancers (colorectal, cutané, lymphome)
Nasosinusiennes : sinusite chronique ; polypose nasale	Génitales : troubles de la fertilité	Génito-urinaires : incontinence urinaire	Psychiatrie : anxiété ; dépression

Tableau 4 : Tableau représentant les comorbidités extra respiratoires classiques et émergentes dans la population adulte mucoviscidosique (28)

Partie 2 : Thérapeutiques, suivis et règles hygiéno-diététiques

A. Les traitements adaptés à l'enfant

1. Les modulateurs CFTR

Il est primordial d'aborder dans cette thèse les **modulateurs du canal CFTR**. Il en existe 2 types : les **potentiateurs** et les **correcteurs**. Les correcteurs facilitent la maturation et le transport intracellulaire de la protéine afin d'augmenter son expression membranaire. Les potentiateurs augmentent la fréquence d'ouverture du canal CFTR pour permettre le passage des ions chlorures. Les potentiateurs et les correcteurs visent à rétablir un minimum de 10% de l'activité de la protéine CFTR (35).

La prise en charge et l'éligibilité au traitement dépendent des **classes de mutations** (figure 16), ce qui souligne l'importance du dépistage et de l'analyse génétique développés précédemment. Les modulateurs CFTR ont complètement changé la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose en agissant directement sur la symptomatologie. Cependant, les patients ne guérissent pas. Environ 10% des patients atteints de la mucoviscidose demeurent sans solution thérapeutique (35).

Les modulateurs CFTR sont instaurés par le médecin pédiatre. Un suivi régulier lors de l'initiation est nécessaire. Certaines pharmacies fonctionnent avec des rendez-vous pour venir retirer le médicament. En effet, aux vues des spécificités de la prise du traitement, des explications claires doivent être fournies et la bonne compréhension des responsables de l'enfant doit être vérifiée. Le coût du traitement n'est pas négligeable ainsi la pharmacie commande selon la demande.

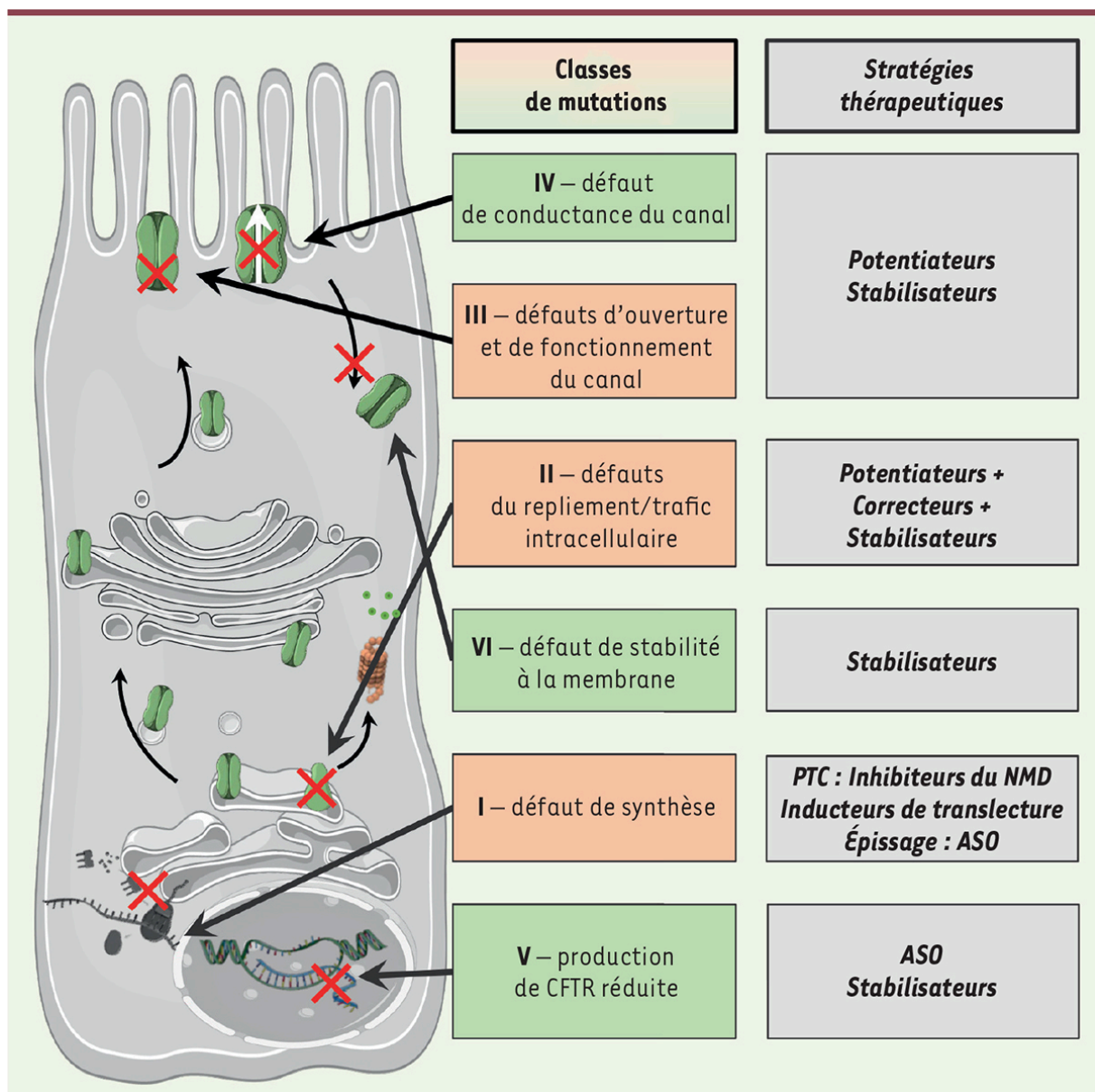


Figure 16 : Classes de mutations entraînant la mucoviscidose et stratégies thérapeutiques correspondantes (41)

NMD : nonsense mediated mRNA decay ; PTC : premature termination codon (codon stop prématuré)
ASO : oligonucléotides antisens.

La prise en charge du patient peut se faire à l'aide de **combinaisons** de ces thérapies mais aussi de monothérapie avec le potentiateur seul. En monothérapie, on peut nommer 1 potentiateur : ivacaftor KALYDECO®.

En association, il existe :

- Lumacaftor + ivacaftor : ORKAMBI®
- Tézacaftor + ivacaftor : SYMKEVI®
- Ivacaftor + tézacaftor + élexacaftor : KAFTRIO®

a. Ivacaftor : KALYDECO ® (42)

Présentation

L'ivacaftor est un **potentiateur** destiné majoritairement aux mutations de classe III comme la mutation la plus commune de cette classe : *G551D* mais aussi *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*. Son rôle est d'augmenter la durée d'ouverture des canaux CFTR mutés et sains. La fonction respiratoire est nettement augmentée allant jusqu'à 10% du VEMS. La concentration sudorale en ions chlorure diminue d'environ **50 mmol/l**.

Pour qui ?

En monothérapie, il est indiqué chez l'adulte, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus, pesant au minimum 25 kg. Depuis 2025, de nouveaux dosages et de nouvelles galéniques en granulés permettent l'élargissement aux enfants avant 6 ans (43).

Posologie

Le dosage dépend du poids et de l'âge de l'enfant et évolue selon la croissance de celui-ci comme cela est précisé dans les tableaux 5 et 6.

Âge	Poids corporel	Dose du matin	Dose du soir
Ivacaftor en monothérapie			
1 mois à moins de 2 mois	≥ 3 kg	Un sachet d'ivacaftor 13,4 mg granulés*	Pas de prise le soir
2 mois à moins de 4 mois	≥ 3 kg	Un sachet d'ivacaftor 13,4 mg granulés*	Un sachet d'ivacaftor 13,4 mg granulés*
4 mois à moins de 6 mois	≥ 5 kg	Un sachet d'ivacaftor 25 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 25 mg granulés
6 mois et plus	≥ 5 kg à < 7 kg	Un sachet d'ivacaftor 25 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 25 mg granulés
	≥ 7 kg à < 14 kg	Un sachet d'ivacaftor 50 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 50 mg granulés
	≥ 14 kg à < 25 kg	Un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés
	≥ 25 kg	Se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Kalydeco comprimés pour plus d'informations.	

Tableau 5 : Dosages de KALYDECO sachet selon le poids et l'âge (42)

Âge/poids	Dose du matin	Dose du soir
Ivacaftor en monothérapie		
6 ans et plus, ≥ 25 kg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

Tableau 6 : Dosages de KALYDECO comprimé selon le poids et l'âge (44)

La figure 17 est présentée ici pour apporter un visuel aux patients et aux pharmaciens.



Figure 17 : Boîte de KALYDECO 75 mg en sachet (45) et KALYDECO 150 mg en comprimé (46)

b. Lumacaftor + ivacaftor : ORKAMBI® (47)

Présentation

Il s'agit d'une **combinaison d'un correcteur et de l'ivacaftor**. Le correcteur possède une action de correction du repliement des protéines mutées notamment CFTR-F508del. Il stabilise le repliement des protéines qui, dès lors, sont moins dégradées par le protéasome. L'association à un potentiateur est nécessaire puisque même si le repliement est corrigé, si le canal reste fermé alors l'action est nulle. Les deux agissent en **synergie** via une correction du repliement et une potentialisation de l'ouverture du canal CFTR pour que l'effet pharmacologique soit observé. Les améliorations cliniques sont modérées avec un gain de 2 à 3% du VEMS et une diminution de **10 mmol/L** de la concentration de chlorure dans la sueur (35).

Pour qui ?

Cette association est indiquée pour les jeunes patients homozygotes pour la mutation F508del dès l'âge de 1 an. Une nouvelle fois, le génotype doit être connu avant la mise en place du traitement.

Posologie

Plusieurs galéniques et dosages sont disponibles. Concernant les granulés en sachet, on peut retrouver plusieurs dosages : 75 mg/94 mg, 100 mg/125 mg, 150 mg/188 mg et en comprimés on retrouve les dosages : 100 mg/125 mg et 200 mg/125 mg. Le premier chiffre correspond au dosage de lumacaftor et le second au

dosage de l'ivacaftor. Une nouvelle fois, le dosage et la galénique sont choisis en fonction du **poids et de l'âge** de l'enfant comme présenté dans les tableaux 7 et 8.

Âge	Poids	Dosage	Dose (toutes les 12 heures)	
			Matin	Soir
1 à moins de 2 ans	7 kg à < 9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 sachet	1 sachet
	9 kg à < 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 sachet	1 sachet
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 sachet	1 sachet
2 à 5 ans	< 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 sachet	1 sachet
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 sachet	1 sachet
6 ans et plus	Voir le RCP d'Orkambi comprimés pour des informations supplémentaires			

*Tableau 7 : Dosages d'ORKAMBI **sachet** selon le poids et l'âge de l'enfant (47)*

Âge	Dosage	Dose (toutes les 12 heures)	
		Matin	Soir
6 à moins de 12 ans	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimés	2 comprimés
12 ans et plus	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimés	2 comprimés

*Tableau 8 : Dosages d'ORKAMBI **comprimé** selon le poids et l'âge de l'enfant (48)*

La figure 18 est présentée ici pour apporter un visuel aux patients et aux pharmaciens.



Figure 18 : Boîte d'ORKAMBI sachet 75 mg/94 mg (49) et ORKAMBI comprimé 200 mg/125 mg (50)

c. Tézacaftor + ivacaftor : **SYMKEVI**® (51)

Présentation

De même que pour l'ORKAMBI, il s'agit d'une combinaison d'un **correcteur** et d'un **potentiateur** agissant en synergie.

Pour qui ?

Le traitement est indiqué chez les patients dès l'âge de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation **F508del**. L'indication a été étendue aux hétérozygotes pour la mutation F508del si elle est associée à certaines mutations dont la protéine a gardé une fonction résiduelle.

Posologie

Le SYMKEVI existe en deux dosages : 50 mg/75 mg et 100 mg/150 mg et uniquement sous forme de **comprimé** (le premier dosage correspond au Tézacaftor et le deuxième correspond à l'ivacaftor). Une adaptation posologique est possible lors d'une prise concomitante avec des **inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A** ou lors d'insuffisance hépatique. Une nouvelle fois, le dosage dépend de **l'âge et du poids** du patient comme décrit dans le tableau 9 ci-dessous.

Âge/Poids	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

Tableau 9 : Dosages de SYMKEVI comprimé selon le poids et l'âge de l'enfant dès 6 ans (51)

La figure 19 est présentée ici pour apporter un visuel aux patients et aux pharmaciens.



Figure 19 : Boîte de SYMKEVI 100 mg/ 150 mg en comprimé (52)

d. Ivacaftor + tézacaftor + éléxacaftor : KAFTRIO® (53)

Présentation

Le KAFTRIO est une association d'un **potentiateur** : l'ivacaftor (KALYDECO) et de **deux correcteurs** : le tézacaftor et l'éléxacaftor. L'important ici est de cibler plusieurs sites de la protéine CFTR dans le but d'augmenter l'effet correcteur et ainsi de restaurer la fonctionnalité de la protéine.

J'ai eu la chance de pouvoir assister à des consultations avec des médecins, des infirmiers, des kinésithérapeutes, des psychologues, des diététiciens à l'hôpital Jeanne de Flandre (CHU de Lille). J'ai pu me rendre réellement compte de

l'amélioration de l'état des patients grâce aux traitements, notamment au KAFTRIO/KALYDECO. Le test de la sueur peut nettement s'améliorer et parfois se normaliser. Cette association permet très rapidement une diminution de l'ordre de **45 mmol/L** voire plus selon le patient. Le VEMS peut aussi largement s'améliorer avec un gain pouvant aller jusqu'à **14%** (35).

Pour qui ?

D'abord réservé aux adultes puis aux adolescents, compte tenu de l'amélioration significative de la symptomatologie et de la qualité de vie des patients, l'indication a été élargie aux enfants hétérozygotes pour F508del âgés de plus de 2 ans (35).

Le KAFTRIO granulés est indiqué, en association avec le KALYDECO, dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants âgés de 2 à 6 ans et porteurs d'au moins une mutation du gène CFTR autre que de classe 1.

Posologie

Plusieurs dosages sont disponibles : 37.5 mg/25 mg/50 mg et 75 mg/50 mg/100 mg en comprimé, 60 mg/40 mg/ 80 mg et 75 mg/50 mg/100 mg de granulés en sachet. Le choix est établi à l'aide du **poids et de l'âge** du patient. Les moments de prise sont décrits dans les tableaux 10 et 11.

Âge	Poids	Dose du matin	Dose du soir
2 à < 6 ans,	10 kg à < 14 kg	Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 59,5 mg granulés
	≥ 14 kg	Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés

*Tableau 10 : Dosages de KAFTRIO **sachet** selon le poids et l'âge de l'enfant de 2 ans à 6 ans (53)*

Âge	Poids	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 et plus	-	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

*Tableau 11 : Dosages de KAFTRIO **comprimé** selon le poids et l'âge de l'enfant de 6 ans à 12 ans (54)*

Mode d'administration commun aux -caftors

Concernant les modalités de prise, chez l'enfant, le sachet de granulés doit être mélangé avec 5 ml d'aliment semi liquide ou liquide à température ambiante ou inférieure puis il doit être ingéré dans la **totalité** et **immédiatement** sans dépasser un délai d'une heure. Il faut respecter un intervalle de **12 heures** entre la prise du matin et la prise du soir qui doivent être effectuées avec un repas **riche en graisse** afin d'améliorer l'absorption et diminuer les nombreuses interactions (les -caftors sont métabolisés par les CYP3A4, 3A5 et substrat de Pgp). Cependant, il n'est pas nécessaire de réveiller les enfants pour prendre leur traitement, une flexibilité de 1 à 2 heures peut être accordée.

La figure 20 est présentée ici pour apporter un visuel aux patients et aux pharmaciens.



Figure 20 : Représentation des boîtes de KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg et de KALYDECO 150 mg sous forme de comprimé (55)

Effets indésirables communs aux -caftors

Malgré un effet pharmacologique non discutable, certains effets indésirables ont été mis en avant notamment chez les adultes et les adolescents, populations parmi lesquelles il y a plus de recul. On note de possibles **effets hépatiques**, d'où la nécessité d'une surveillance régulière du bilan hépatique, des céphalées, des diarrhées, des opacités du cristallin, des infections urinaires, des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites, des otalgies, des hypoglycémies, des douleurs abdominales ou même parfois des rashes cutanés. Une amélioration de la trithérapie serait en cours de développement pour diminuer les effets indésirables et augmenter les effets recherchés (35).

Lors des consultations auxquelles j'ai assisté à l'hôpital Jeanne de Flandre, j'ai découvert qu'il peut exister des **troubles du sommeil** et des **troubles du comportement** notamment en début de traitement. Près de 50% des patients auraient présenté ce type de troubles pendant le premier mois de traitement. Par troubles du comportement, on sous-entend : des déficits de l'attention avec ou sans hyperactivité, de l'irritabilité ou des troubles de l'humeur. Cependant, les troubles cités seraient **transitoires** et auraient disparu pour 38% des patients. La balance bénéfices/risques reste donc franchement favorable à l'utilisation de la trithérapie chez les enfants à partir de 2 ans. Si les troubles persistent ou deviennent handicapants dans le quotidien de l'enfant, des adaptations peuvent être mises en

place avec une inversion entre le KAFTRIO (prise le soir au lieu du matin) et le KALYDECO (prise le matin au lieu du soir). (56)

Oubli et précautions communs aux -caftor

Les conditions de prise en cas d'oubli sont identiques et les modalités restent les mêmes pour tous les -caftor: **12 heures** d'écart entre la prise du matin et celle du soir. Si le traitement du matin est oublié et que le patient ou son aidant s'en rend compte plus tard dans la journée, passé un délai de **6 heures**, il est préférable de privilégier la bi ou trithérapie plutôt que l'ivacaftor seul le soir. Le lendemain, le rythme de prise pourra être repris de manière habituelle. Il ne faut pas prendre deux doses concomitantes.

Surveillance commune aux -caftor

Une surveillance de la fonction hépatique est nécessaire via les **transaminases** (ASAT, ALAT) et la **bilirubine totale** avant la mise en route du traitement et tous les trois mois pendant la première année puis une fois par an. Une surveillance ophtalmique pour détecter une possible **cataracte** doit être réalisée avant et pendant le traitement.

Des adaptations posologiques existent pour les patients qui présentent des antécédents d'atteintes hépatiques ou présentent une insuffisance hépatique modérée ou sévère et si le patient prend un autre traitement qui peut interagir notamment les inhibiteurs **modérés ou puissants** (selon le traitement) du CYP3A4.

Quelques exemples d'inhibiteurs du CYP3A4 : (57)

- certains antifongiques azolés : kétoconazole, fluconazole...
- les macrolides : érythromycine, clarithromycine, josamycine...
- l'amiodarone
- le diltiazem, le vérapamil.

On peut aussi en retrouver dans l'alimentation : le **pamplemousse** sous sa forme solide ou en jus est à éviter. Attention, il peut être présent dans certaines boissons aux agrumes sans que la mention y soit clairement indiquée.

Quelques exemples d'inducteurs du CYP3A4 : (57)

- millepertuis
- certains anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital
- certains anti-infectieux : rifampicine, efavirenz.

Prescription commune aux -caftor

Le traitement est remboursable à 65% par l'assurance maladie et doit être prescrit sur une **ordonnance d'exception à 4 volets**. La prescription reste réservée aux médecins spécialistes et doit être réalisée uniquement si le génotype est connu. Le médicament est soumis à **prescription initiale hospitalière semestrielle**. Il s'agit de traitements inscrits sur liste 1, le renouvellement n'est pas restreint.

Ainsi, le tableau 12 ci-dessous résume, en 2024, la répartition du traitement des patients en fonction de leur âge : de leur naissance jusqu'à 12 ans et plus. La thérapeutique la plus utilisée reste le KAFTRIO/KALYDECO. Dans cette répartition, 34 patients bénéficient d'un autre modulateur, en essai clinique ou avec un autre schéma thérapeutique adapté spécialement pour le patient.

	Classes d'âge (années)				Total
	00-01	02-05	06-11	12+	
Effectif total	208	529	892	6244	7873
Patients sous modulateurs - N (%)	41 (19.7%)	367 (69.4%)	727 (81.5%)	4479 (71.7%)	5614 (71.3%)
Ivacaftor - N (%)	4 (1.9%)	9 (1.7%)	16 (1.8%)	71 (1.1%)	100 (1.3%)
Lumacaftor-ivacaftor - N (%)	36 (17.3%)	19 (3.6%)	12 (1.3%)	15 (0.2%)	82 (1.0%)
Tezacaftor-ivacaftor /ivacaftor - N (%)	.	.	3 (0.3%)	54 (0.9%)	57 (0.7%)
Tezacaftor-elexacaftor-ivacaftor /ivacaftor - N (%)	1 (0.5%)	339 (64.1%)	696 (78%)	4305 (68.9%)	5341 (67.8%)
Autre modulateur* - N (%)	.	.	.	34 (0.5%)	34 (0.4%)

Registre français de la mucoviscidose 2024

Dans le cas où deux modulateurs ont été prescrits dans l'année, seul le dernier a été pris en compte dans ces tableaux.

Note:

-% par rapport à l'effectif total de la classe d'âge

*Patients bénéficiant d'un modulateur dans le cadre d'un essai clinique ou d'un schéma thérapeutique autre que ceux décrits

Tableau 12 : Modulateurs du gène CFTR en fonction de la classe d'âge (6)

2. De la sphère respiratoire

Les thérapeutiques à visée respiratoire sont primordiales et occupent une grande place dans la prise en charge du patient. Le tableau 13 ci-dessous met en évidence, en pourcentage, l'utilisation de chaque thérapeutique dans cette prise en charge. **L'aérosolthérapie** reste la plus utilisée avec environ 68% de l'effectif total, suivi des macrolides comme l'azithromycine avec 25%, puis des corticoïdes oraux avec 10%. Les autres méthodes sont plutôt négligeables. La prise en charge pulmonaire médicamenteuse augmente de manière croissante en fonction de l'âge.

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	596	753	778	973	897	843	744	739	1550	7873	
Aérosolthérapie*	336	513	533	598	590	588	513	532	1097	5300	67.3 %
Corticoïdes oraux	1	4	5	13	38	67	131	155	396	810	10.3 %
Azithromycine (ou autre macrolide)	55	102	114	124	169	202	269	258	651	1944	24.7 %
Oxygénothérapie	1	2	2	5	12	16	10	18	87	153	1.9 %
Ventilation non invasive	2	6	10	12	18	10	11	15	55	139	1.8 %
Réhabilitation respiratoire	6	18	16	34	26	23	24	20	59	226	2.9 %

Registre français de la mucoviscidose 2024

* Par nébulisation, spray et/ou poudre

Tableau 13 : Thérapeutiques à visée respiratoire (≥ 3 mois) en 2024 (6)

La figure 21 reprend les thérapeutiques administrés en aérosolthérapie que nous allons aborder dans une prochaine partie. Les bronchodilatateurs restent en tête suivis des corticoïdes qui, de même, augmentent avec l'âge.

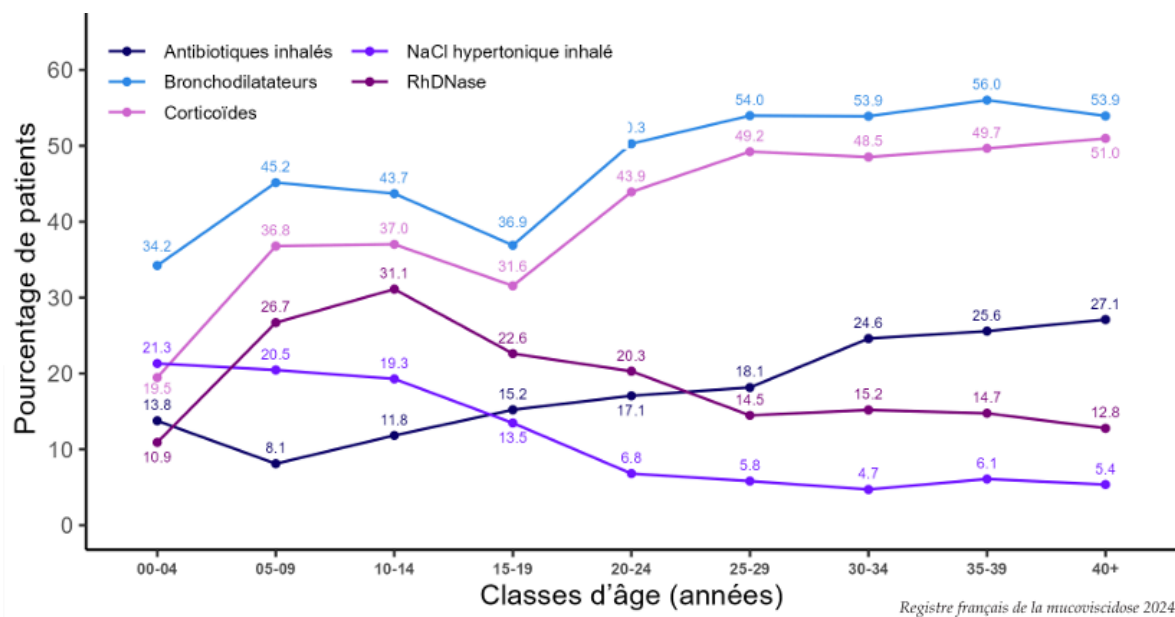


Figure 21 : Produits administrés en aérosolthérapie (≥ 3 mois) en 2024 (6)

a. Traitements par inhalation

Dans le traitement de la mucoviscidose, on peut retrouver les **bronchodilatateurs**. Ceux-ci ont pour but de soulager les symptômes d'essoufflement et d'ouvrir les voies respiratoires afin de faciliter l'élimination du mucus et ainsi prévenir de potentielles infections. Certains inhalateurs sont très utilisés puisqu'ils présentent des avantages pratiques comme les doseurs pressurisés ou les poudres sèches. Pour faciliter la prise du traitement, celui-ci peut être accompagné d'une **chambre d'inhalation**. Celle-ci est placée entre l'aérosol et la bouche et a pour but d'optimiser l'inhalation et son dépôt pulmonaire. L'utilisation est simple. Le dispositif médicamenteux doit être secoué pour remettre les molécules en suspension, puis il est placé sur la chambre d'inhalation. Le masque est ensuite placé sur la bouche et le nez de l'enfant, les pulvérisations peuvent donc être réalisées dans le dispositif. L'enfant peut ensuite inhaler durant quelques secondes. Afin de s'assurer de la bonne prise du médicament, la valve doit bouger en suivant les respirations de l'enfant. L'entretien se fait environ une fois par semaine à l'eau savonneuse et le séchage à l'air libre.

Les principaux bronchodilatateurs appartiennent à la famille des bêta 2 mimétiques. Ils induisent une relaxation des muscles lisses bronchiques en cas de

bronchoconstriction. Concernant les longues durées d'action, on peut citer par exemple : FORMOTÉROL, SALMÉTÉROL, INDACATEROL et concernant les courtes durées d'action : SALBUTAMOL, TERBUTALINE. Quelques effets indésirables peuvent apparaître pour les longues durées d'action : palpitations, céphalées, toux, à contrario des courtes durées d'action où on retrouve majoritairement une hypersudation, des vertiges et des dysgueusies. (58)

Les corticoïdes inhalés peuvent être utilisés avec une chambre d'inhalation comme les bronchodilatateurs. Parmi les **corticoïdes inhalés** on peut citer : BUDESONIDE, BECLOMETHASONE, FLUTICASONE. Ils peuvent être combinés à d'autres molécules comme par exemple dans le SERETIDE : SALMETEROL, FLUTICASONE. Ceux-ci ont pour but de diminuer l'inflammation localement. Quelques **effets indésirables** peuvent être recensés comme des candidoses (intérêt de rincer la bouche après l'administration), une dysphonie ou une voix plus rauque. (59)

b. Aérosols, nébulisation et oxygène (60) (61)

Les **aérosols** sont particulièrement intéressants puisqu'ils permettent une pénétration plus profonde de la molécule et donc possèdent un effet plus **local**. En plus de ceux-ci, les avantages sont nombreux : effet rapide, dose totale de médicament réduite en étant plus concentrée, diminution d'effets secondaires. Mais en pratique, plusieurs éléments sont à prendre en compte dans l'utilisation de l'aérosolthérapie comme le temps nécessaire pour l'administration, la tolérance, la pratique, la connaissance du matériel, les règles de bon usage...

Il existe aussi la **nébulisation**, pratique puisque certaines molécules ne sont disponibles que sous forme liquide. La nébulisation est désormais très peu utilisée chez l'enfant puisque les nouvelles thérapies augmentent de manière significative les fonctions respiratoires. Elle reste cependant fréquente chez l'adulte qui ne les a pas reçues dès son plus jeune âge et qui reste habitué à ces nébulisations. Il existe plusieurs types de nébuliseurs : les pneumatiques, les électroniques à tamis vibrants,

les ultrasons... Malgré une nébulisation qui peut atteindre 15 à 20 minutes, les pneumatiques sont préférés puisque les ultrasons peuvent dénaturer certaines protéines.

Certains systèmes comme la technologie des **mailles vibrantes**, se démarquent par un flux d'air plus rapide et des gouttelettes de médicament plus petites ce qui réduit la durée du traitement tout en délivrant une quantité plus importante alors que d'autres systèmes plus classiques possèdent un flux d'air plus lent avec de plus grosses gouttelettes. Les mailles vibrantes utilisent le principe d'un courant électrique qui crée un effet "**micro-pompe**", ce qui projette la solution à travers des trous afin de créer un aérosol calibré (62). Cette différence entre les aérosols nécessite une évaluation du dosage, de la quantité et de la durée en fonction du type d'aérosols.

Concernant la mucoviscidose, les études ont démontré que les systèmes de nébulisation **conventionnels** sont préférés puisqu'ils offrent des débits élevés et des particules plus petites ce qui réduit la durée du traitement et augmente la quantité de médicament qui arrive dans les poumons. Cependant les données sont insuffisantes pour déterminer au global si un système de nébulisation conventionnel est meilleur qu'un autre, il en revient au clinicien, conscient de la variabilité entre les systèmes, de choisir et d'adapter au mieux le nébuliseur au patient.

La **technique d'inhalation** via une bonne éducation est primordiale pour que l'effet soit optimal. L'enfant doit être en position assise avec la tête et le dos droits afin d'éviter que l'aérosol ne fasse des courbes inutiles et/ou ne soit bloqué à cause de la trachée et/ou des tuyaux mal positionnés. L'enfant doit être au calme pour réaliser des respirations régulières, idéalement par la bouche (62). Différents embouts existent pour correspondre à la demande. Chez les enfants, nous allons préférer des **masques** qui recouvrent le nez et la bouche afin de garantir au maximum la prise du médicament.

Un **entretien** du nébuliseur est impératif afin de lui garantir un effet optimal dans le temps. Celui-ci doit être nettoyé après chaque utilisation et désinfecté environ une fois par jour. Après avoir été démontées, les pièces doivent être nettoyées à l'eau tiède avec du savon type liquide vaisselle puis rincées soigneusement. Il est préférable de ne **pas l'essuyer** et de le laisser sécher à l'air libre.

Concernant **l'oxygénothérapie**, elle peut être utilisée chez certains patients. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune donnée probante qui incite les médecins à prescrire une supplémentation chronique en oxygène chez les patients avec forte atteinte pulmonaire due à la mucoviscidose. A contrario, il est démontré qu'il existe une corrélation entre l'oxygénothérapie à court terme et une amélioration de la durée de l'exercice physique, du temps d'endormissement et même de l'assiduité scolaire et professionnelle (63).

Le pharmacien tient un rôle clé dans la délivrance de l'oxygène médical à domicile. Il doit être formé à l'oxygénothérapie et inscrit à l'Ordre au tableau de la section A,D ou E. Les règles de bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical doivent être respectées, ainsi dès que le pharmacien effectue une dispensation dans son intégralité, il doit en avertir l'ARS. Il est aussi possible de sous-traiter cette dispensation à une structure autorisée. Le pharmacien reste le garant de la sécurité notamment de l'analyse de l'ordonnance et de l'installation au domicile (pour cela des visites peuvent être effectuées). Il est aussi responsable de l'observance du patient et du respect des consignes de sécurité. Il doit s'assurer de la bonne compréhension du patient et de son entourage (64).

c. Fluidifiants

Depuis plusieurs années, la dornase alfa ou désoxyribonucléase, le PULMOZYME, joue un rôle important dans la **fluidification des sécrétions** et facilite la clairance muco-ciliaire. Lors d'une infection, les polynucléaires neutrophiles qui font partie des leucocytes, sont recrutés, meurent mais ne sont pas automatiquement éliminés. Les molécules d'ADN forment un réseau de **mucines** qui constituent un piège pour les polynucléaires neutrophiles (32). Ce traitement est un réducteur de DNase qui hydrolyse les molécules d'ADN afin d'éliminer les cellules mortes. Le PULMOZYME est utilisé en inhalation par nébuliseur. Il est indiqué dans le cadre du traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de la mucoviscidose dont la **capacité vitale forcée** (CVF) est supérieure ou égale à **40%** de la valeur attendue.

Une nébulisation par jour d'une ampoule de 2.5 mg est préconisée avec une augmentation possible à 2 fois par jour pour les patients de plus de 21 ans. L'observance quotidienne est primordiale même en cas d'exacerbation puisque les études démontrent que dès lors que le traitement est administré de façon intermittente, l'amélioration de la fonction respiratoire disparaît. L'information doit être transmise au patient dès le début du traitement qui part ailleurs est très bien toléré avec des effets indésirables rares. D'un point de vue pratique, ce médicament est soumis à une **prescription initiale hospitalière semestrielle** et se conserve au **réfrigérateur** entre 2°C et 8°C. L'ampoule doit rester à l'abri de la lumière (66).

De plus, des études ont démontré un effet non négligeable de l'inhalation préventive chez le nouveau-né via la nébulisation de solution hypertonique-SH sur la fluidification des sécrétions. Dès les premiers mois de la vie, l'inhalation de solution saline hypertonique entraîne une amélioration de l'insuffisance respiratoire et même une prise de poids si celle-ci est bien tolérée (67).

d. Corticoïdes par voie orale

Dans certains cas, pour lutter contre l'inflammation, les **corticoïdes** par voie orale peuvent être préconisés. Cependant, les corticoïdes ne sont pas dénués d'effets indésirables. Au contraire, du fait des nombreux effets probables, ils ne sont pas recommandés de manière systématique. Des surveillances sont nécessaires afin de déceler des anomalies du métabolisme glucidique ou même un retard de croissance chez le jeune enfant. Le traitement peut aussi entraîner une **diminution des défenses immunitaires** en augmentant ainsi le risque d'infection. Si le traitement dure plus de 10 jours, il sera nécessaire d'effectuer une décroissance progressive à l'arrêt pour éviter une insuffisance surrénale aiguë du fait de l'arrêt de stimulation des glandes surrénales pendant la durée de celui-ci (65).

METHYL PREDNISOLONE, PREDNISOLONE et PREDNISONNE sont donc à prendre le **matin** afin de suivre le rythme nycthéméral de l'activité corticotrope, de préférence pendant le repas.

e. Kiné respiratoire (33) (68)

Afin de connaître au mieux le rôle prédominant de la kinésithérapie respiratoire, j'ai eu la chance de rencontrer Raphaël, un kinésithérapeute ayant effectué plusieurs formations dans le domaine de la kinésithérapie respiratoire et accompagné plusieurs patients atteints de mucoviscidose. Je voulais comprendre dans la pratique : l'intérêt, la réalisation des séances, leurs contenus, l'expérience qu'il avait à m'apporter autant vis à vis des patients que de leurs proches.

J'ai pu me rendre compte de la place du kinésithérapeute dans le quotidien de l'enfant et sa famille. La plupart du temps, le suivi kiné débute très tôt dans la vie du nourrisson. Différentes techniques qu'il pratique visent à drainer les bronches afin de prévenir les surinfections, développer la capacité pulmonaire, améliorer le confort digestif mais aussi prévenir les conséquences musculo-squelettiques à l'aide d'étirements et d'exercices. Cette partie du traitement est difficile à pérenniser, la kiné est donc rapidement instaurée quotidiennement voire pluriquotidiennement. L'idéal serait même d'instaurer la kiné en prévention même si l'enfant est asymptomatique uniquement pour la considérer comme étant une habitude quotidienne et instaurer une routine même si cela n'a pas démontré un réel effet sur la fonction respiratoire.

Raphaël m'a apporté un élément assez marquant, il relate le fait que l'adhésion à la kinésithérapie est assez faible chez les grands enfants et les adolescents. Le professionnel doit donc faire preuve de persuasion et de patience. Un arrêt de la kiné ou même un manque d'observance conduit à une détérioration de la fonction pulmonaire dans les 3 semaines qui suivent.

Le déroulement d'une séance de kinésithérapie est simple : **mobiliser les sécrétions**, les faire **remonter** (en ayant au préalable vérifier la possibilité de tousser), puis **expectorer/évacuer**. Chaque séance commence par le lavage de nez au sérum physiologique afin de dégager les voies aériennes supérieures. Le kinésithérapeute ausculte le patient en début et en fin de séance afin d'écouter et

d'observer des potentiels changements des bruits respiratoires. Si aucun bruit ne se fait entendre, cela signifie qu'il n'y a pas de sécrétion ou surtout qu'elles sont trop denses. Puis vient l'étape de la **mobilisation**.

La technique reste focalisée sur des **exercices inspiratoires lents et résistés** afin de ramener les sécrétions du poumon profond vers les voies aériennes proximales et moyennes où les techniques expiratoires lentes ou forcées prennent le relais. Aujourd'hui, les techniques les plus courantes sont le **DA**, l'**EDIC**, **ELPr** et l'**ELTGOL**. Nous allons désormais passer en revue chacune des techniques.

Le **DA** signifie drainage autogène autrement appelé toilette bronchique. Il s'agit d'une technique alliant inspirations et expirations contrôlées par le patient en position assise (figure 22) et qui est reconnue pour améliorer les débits bronchiques. L'exercice commence par une inspiration nasale, suivie d'une pause, puis l'expiration est réalisée par le nez ou la bouche de manière passive. Cette technique nécessite que le patient puisse reconnaître des signaux sensoriels, auditifs et donc concerne les grands enfants, les adolescents ou les adultes. Cette technique est plutôt pratique puisqu'elle ne nécessite pas de thérapeute mais celui-ci doit tout de même, au départ, vérifier la bonne exécution du patient. Cependant on relate quelques limites : elle nécessite une bonne observance du patient, ce qui n'est pas toujours le cas. De plus, les séances durent de 30 à 45 minutes parfois même davantage.

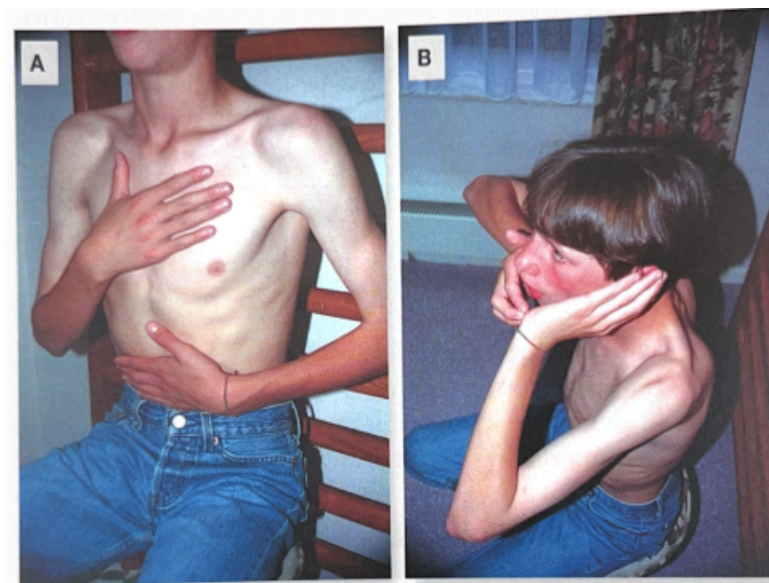


Figure 22 : Illustration d'application du drainage autogène (DA) (68)

L'EDIC signifie exercice à débit inspiratoire contrôlé. L'objectif est simple : épurer le poumon profond. L'exercice consiste, avec l'aide du thérapeute, à réaliser des manœuvres inspiratoires lentes et profondes en décubitus latéral en plaçant la région à traiter en supralatéral comme on peut l'observer sur la figure 23. Cela signifie que le poumon à traiter est placé en position haute. L'inspiration est lente, maximale puis suivie d'une apnée de 3 à 5 secondes. Le kiné intervient durant l'expiration, ce geste permet une augmentation de la pression dans les bronches afin d'être correctement dégagées, le plus profondément possible. Cette manœuvre peut être réalisée dès l'âge de 3 ans environ.

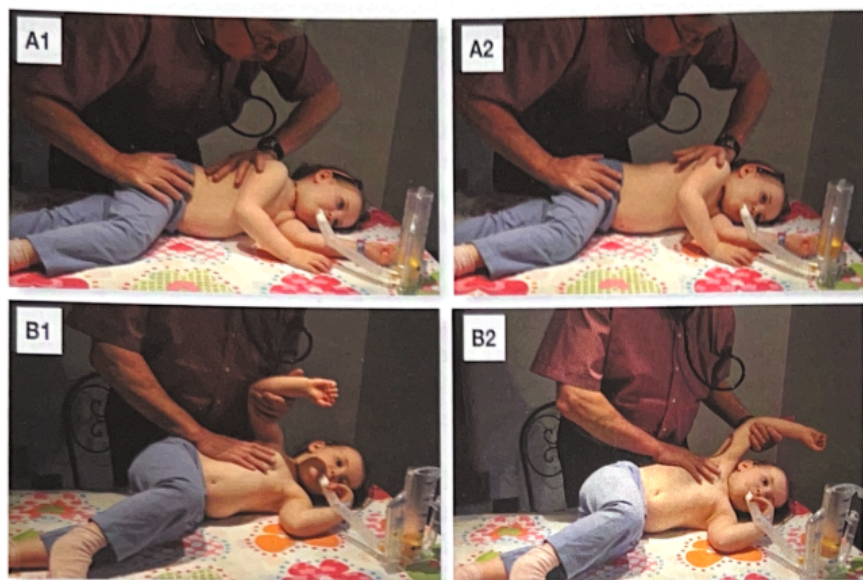


Figure 23 : Modalités d'application de l'EDIC en supralatéral chez un enfant de 3 ans (68)

Avant cet âge, le kiné peut réaliser des exercices simples à l'aide d'un **ballon de yoga** par exemple. Il peut se placer assis sur le ballon avec le nourrisson dans les bras et effectuer des petits sauts, ce qui peut permettre de mobiliser les sécrétions de l'enfant grâce au rythme imposé par l'adulte. Une autre technique chez l'enfant de moins de 24 mois peut être judicieuse : **l'ELPr** (Expiration Lente Prolongée). C'est une technique passive (au vu de l'âge de l'enfant) d'expiration à l'aide d'une pression manuelle thoraco-abdominale du kinésithérapeute qui intervient au moment de l'expiration afin d'avoir un volume expiré supérieur à une expiration classique. Le

nourrisson est sur le dos sur un plan semi-dur redressé à 35°, représenté sur la figure 24. La manipulation d'un tout petit est à réaliser avec **précaution** car des conséquences respiratoires délétères sont possibles si cela est mal fait.



Figure 24 : Application de l'ELPr chez le nourrisson (68)

A partir de 8 à 10 ans, on utilise majoritairement l'**ELTGOL**, l'Expiration Lente Totale Glotte Ouverte en infraLatéral. Contrairement à l'EDIC, cela correspond à une expiration lente où le patient est placé en infralatéral, c'est-à-dire avec la zone encombrée du côté du plan d'appui, en décubitus latéral. La glotte ouverte permet de ne pas avoir de pression expiratoire positive (pression résiduelle maintenue dans les voies aériennes pendant l'expiration). Le patient **souffle contre résistance**, automatiquement la pression et les sécrétions augmentent. Le kinésithérapeute est placé derrière le patient et exerce des poussées à l'aide de ses mains ce qui permet une nouvelle fois d'augmenter la pression. Le patient doit bien garder la bouche ouverte pour qu'on puisse percevoir les **bruits**. S'il est impossible de maintenir la glotte ouverte, un embout buccal peut être utile comme on peut le voir sur la figure 25. De plus, il permet d'amplifier les bruits. Cette technique peut être réalisée sans professionnel mais comme le drainage autogène, elle nécessite un contrôle concernant l'exécution.

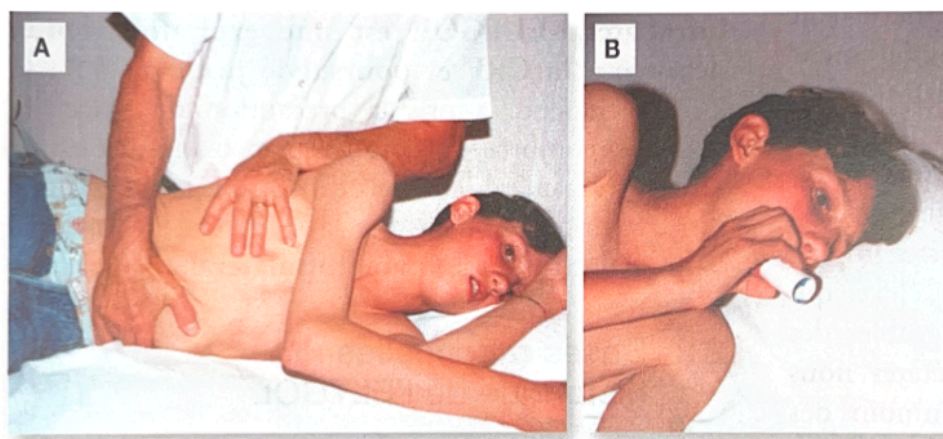


Figure 25 : Réalisation de la manoeuvre d'ELTGOL (68)

Depuis quelques années, avec l'essor des nouvelles thérapies, les séances de kinésithérapie s'espacent mais gardent un rôle prépondérant dans le suivi positionnel et musculo-squelettique mais aussi améliorent le confort digestif.

3. De la sphère métabolique

a. *Enzymes pancréatiques* (69) (70)

En réponse à l'insuffisance pancréatique, certains aliments, notamment les graisses, peuvent être **mal digérés** et donc **mal absorbés**. De ce fait, les patients doivent parfois être supplémentés en extraits pancréatiques. Le mécanisme d'absorption est perturbé puisque les canaux pancréatiques sont **obstrués** par le mucus. Ainsi les enzymes produites par le pancréas ne peuvent donc pas circuler et participer à la **digestion** des aliments. Cette situation va entraîner des problèmes de croissance et/ou un mauvais état nutritionnel.

On recense trois principales enzymes pancréatiques : la **lipase** qui digère les graisses, la **protéase** qui digère les protéines et l'**amylase** qui digère les sucres complexes, notamment l'amidon.

On peut citer le CRÉON, qui existe en **4 dosages** : 5 000 UI, 10 000 UI, 25 000 UI et 35 000 UI. Il se présente sous forme de granulés gastro-résistants. La posologie est choisie en fonction de l'état digestif du patient et de ses habitudes alimentaires. Chez

le nourrisson et l'enfant, la dose à ne pas dépasser est de **2500 unités lipase/kg/repas**. La prise doit se faire pendant ou immédiatement après le repas. Pour faciliter la prise chez le nourrisson et l'enfant, les gélules peuvent être ouvertes afin de mélanger les capsules à de la nourriture acide (ph<5.5) de type compote de fruits ou du yaourt par exemple, en faisant bien attention de ne pas les écraser, ni dans le contenant, ni dans la bouche de l'enfant. Il est nécessaire de vérifier que le traitement est pris dans son intégralité. Il ne faut pas verser les microgranules dans le biberon au risque d'obstruer la tétine. Le mélange doit être pris immédiatement, sans être conservé. Peu d'effets indésirables ont été rapportés. Après ouverture du flacon, le médicament doit être conservé au maximum **3 mois**.

b. Diabète

La mucoviscidose altère le pancréas en y détruisant les **îlots de Langerhans** et ayant pour conséquence la diminution de sécrétion de l'insuline comme nous l'avons déjà abordé. Le diabète est une complication fréquente et nécessite différentes prises en charge comprenant les insulines, les analogues GLP-1 ou même les antidiabétiques oraux. Le diabète peut être induit par les traitements immunosuppresseurs ou bien même par les corticoïdes (71). Il est rare dans l'enfance et peut se révéler plus tard à l'âge adulte.

Dans certains cas, quand le diabète est confirmé, les **insulines** sont mises en place si l'état général du patient le nécessite en termes d'évolution pondérale, respiratoire et infectiologique. Des auto-injections peuvent être réalisées par le patient lui-même (selon l'âge) en fonction de la surveillance glycémique. Des pompes à insuline peuvent être utilisées afin d'assurer un débit et une optimisation en permanence en fonction des repas, des collations ou même des besoins (72). Par exemple, les médecins vont mettre en place des insulines **ultrarapides** avant le repas hyperglycémiant, ou des insulines **basales** comme *Toujeo* ou *Tresiba* à faible risque d'hypoglycémie, ou des insulines **intermédiaires** comme *Levemir* administrée le matin. Ainsi, la situation doit être évaluée au cas par cas selon les prises alimentaires du patient et de ses habitudes.

Cette insulinothérapie est couplée à une **autosurveillance glycémique** ou à une mesure continue du glucose par des **capteurs type Freestyle** installés en sous cutanée.

Concernant les modulateurs CFTR, ils ont démontré un impact positif sur la sécrétion de l'insuline chez certains patients mais peu de données existent, le recul sur ces traitements reste limité.

L'éducation thérapeutique pour les patients et leurs familles est primordiale. La connaissance des bases physiopathologiques du diabète est nécessaire afin de comprendre l'importance des traitements, de l'observance, de la conduite à tenir en cas d'hyper ou d'hypoglycémies et du suivi régulier. Le suivi est **pluridisciplinaire** avec l'intervention du médecin, du pharmacien, des infirmiers, des kinésithérapeutes, des diététiciens, des psychologues et même des éducateurs sportifs. En effet, l'activité physique joue un rôle dans la diminution de la résistance à l'insuline. Il est conseillé de réaliser des activités physiques d'endurance, aérobies modérées, et des exercices de musculation avec des résistances (36).

4. Antibiothérapies

a. Bactéries concernées (73)

L'antibiothérapie a une place primordiale dans la prise en charge des infections afin **d'améliorer l'état nutritionnel et respiratoire** des patients atteints de mucoviscidose. Les bactéries concernées sont détectées lors de l'examen cyto bactériologique des crachats (**ECBC**). Comme nous le montre le tableau 14, presque 80% des patients ont réalisé au moins 1 ECBC dans l'année 2024 (pourcentage par rapport à l'effectif total).

Dès lors, l'antibiothérapie peut démarrer de manière précoce et à doses élevées en fonction du germe et de sa sensibilité.

	Classes d'âge (années)									Total	%*
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	596	753	778	973	897	843	744	739	1550	7873	
Patients ayant eu au moins un examen - N (%)	577 (96.8%)	731 (97.1%)	741 (95.2%)	905 (93.0%)	688 (76.7%)	600 (71.2%)	522 (70.2%)	491 (66.4%)	991 (63.9%)	6246	79.3 %
Flore normale	165	227	193	231	138	112	84	80	184	1414	18.0 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dont :	86	54	65	147	167	201	219	220	493	1652	21.0 %
- <i>P. aeruginosa</i> chronique	9	7	27	74	111	141	170	176	362	1077	13.7 %
Staphylocoque, dont :	348	453	538	650	470	387	283	262	424	3815	48.5 %
- <i>Staph. meti S</i>	336	443	526	638	454	369	260	237	383	3646	46.3 %
- <i>Staph. meti S</i> chronique	138	193	289	348	348	273	178	164	266	2197	27.9 %
- <i>Staph. meti R</i>	18	16	17	11	17	19	20	32	35	185	2.3 %
- <i>Staph. meti R</i> chronique	3	7	6	4	8	12	16	21	27	104	1.3 %
<i>Achromobacter spp.</i>	10	17	19	36	39	30	34	32	53	270	3.4 %
<i>Burkholderia cepacia</i> , dont :	3	5	10	10	10	9	13	10	19	89	1.1 %
- <i>B. cepacia</i> chronique	2	1	5	7	5	6	9	9	12	56	0.7 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	67	39	48	45	37	32	25	30	47	370	4.7 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	153	157	98	108	107	86	89	73	99	970	12.3 %
Pneumocoque	64	43	30	13	3	2	4	12	14	185	2.3 %
Entérobactérie	73	18	24	29	47	48	55	40	82	416	5.3 %

Registre français de la mucoviscidose 2024

Tableau 14 : Répartition des germes respiratoires en 2024 (6)

Les principales bactéries observées sont : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les **staphylocoques** et les **haemophilus** sont les premiers retrouvés dans l'arbre bronchique. Lorsque les **pseudomonas** sont retrouvés, l'infection est déjà considérée comme aggravée. Une bactérie peut être retrouvée dans environ 1% des cas : *Burkholderia cepacia*. Il s'agit d'une bactérie difficile à traiter, résistante à la colimycine et aux aminoglycosides, responsable d'une détérioration rapide voire de syndrômes septicémiques. Des résistances peuvent émerger si la bactérie a la capacité de créer une capsule et devenir mucoïde en créant un **biofilm**. La colonisation est considérée comme étant chronique si plus de 50% des prélèvements sont positifs lors des 12 derniers mois (avec au moins 4 prélèvements dans la période). Au CRCM de Lille, le prélèvement des crachats est réalisé avec le kinésithérapeute.

Ainsi, les bactéries retrouvées chez les patients peuvent varier en fonction de l'âge du patient comme nous le montre la figure 26.

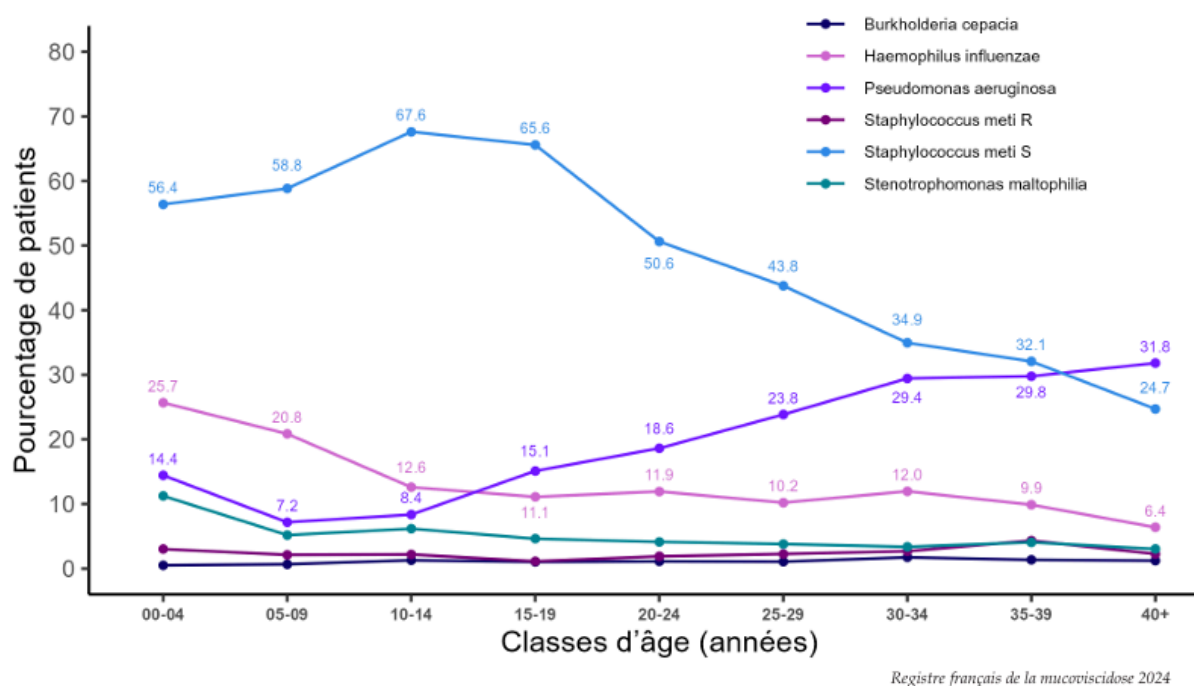


Figure 26 : Bactéries cliniquement importantes (6)

b. Antibiotiques adaptés (74) (75)

La mise en place d'une antibiothérapie peut être privilégiée pour ne pas tomber dans un cercle vicieux : **infection** et **inflammation** puis **dégradation** de la fonction pulmonaire. L'usage répété des antibiotiques peut cependant entraîner des résistances, ce qui peut compliquer la prise en charge de potentielles futures infections. Les allergies possibles doivent être communiquées si elles sont connues. Le traitement est disponible dans plusieurs formes : sirop, comprimés, aérosol ou même solution intraveineuse (souvent pour *Pseudomonas aeruginosa*). L'antibiothérapie probabiliste doit être rapide et adaptée en fonction des résultats des crachats et des antibiogrammes. Cependant, l'interprétation de l'antibiogramme est la plupart du temps complexe et ne garantit pas une réponse thérapeutique entièrement efficace de l'antibiotique. La durée de traitement est située idéalement entre 10 et 14 jours. En intraveineux, le délai peut être allongé à 21 jours.

S'il s'agit d'une exacerbation :

Une prophylaxie peut être réalisée afin d'éviter les exacerbations respiratoires de la maladie mais elle n'est pas courante ni automatique. Cette mise en place dépend de la bactérie et concerne le plus souvent *Staphylococcus aureus*, premier agent pathogène retrouvé dans les crachats des enfants atteints de la mucoviscidose.

Les **SAMS** (*Staphylococcus aureus sensibles à la méthicilline*) sont les plus faciles à traiter, la plupart du temps avec une monothérapie par voie orale. Une bêta lactamine en association ou non à l'acide fusidique pendant 14 jours peut suffire à traiter l'exacerbation.

Les **SARM** (*Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline*) sont redoutés puisqu'ils sont difficiles à traiter et donc corrélés à une évolution péjorative et à un déclin de l'état du patient. Un protocole : triméthoprim-sulfaméthoxazole et rifampicine a démontré une diminution de la présence des SARM dans les prélèvements mais ce protocole est hors AMM et l'effet clinique n'a pas été établi.

Dès lors que ***Pseudomonas aeruginosa*** est détecté, un traitement d'éradication doit être mis en place, dans les 4 semaines après la primo-infection. Si la primo-infection est asymptomatique, une simple thérapeutique inhalée peut être choisie. La voie orale sera utile si le patient présente une exacerbation respiratoire importante. Ainsi, plusieurs protocoles peuvent être suivis :

- Bi-antibiothérapie : bêta lactamine et aminoside en intraveineux pendant 14 jours
- Antibiothérapie inhalée comme la tobramycine nébulisée pendant 28 jours, en poudre sèche sous forme de gélule, la colimycine nébulisée + ciprofloxacine orale ou l'aztréonam-lysine en nébulisation.

Dès lors que le patient est de nouveau infecté, moins d'un an après la primo-infection, le traitement est considéré comme étant le même.

En dehors d'une exacerbation :

Les traitements d'entretien sont introduits afin d'améliorer la symptomatologie et la fonction respiratoire en diminuant le risque de survenue **d'exacerbations**.

Pour *Pseudomonas aeruginosa*, un traitement antibiotique inhalé est le choix de référence. Plusieurs molécules possèdent l'AMM pour l'indication d'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* :

- Tobramycine en solution nébulisée
- Tobramycine en poudre sèche
- Aztreonam lysine en aérosol
- Colistiméthate sodique nébulisé
- Colistiméthate en système poudre sèche

Deux antibiotiques peuvent être associés de manière alternée.

5. Anti-inflammatoires

Pour rappel, dans la mucoviscidose, l'inflammation notamment bronchique est due à une accumulation de **polynucléaires neutrophiles** et de **cytokines**, médiateurs de l'inflammation. Cette inflammation conduit à une détérioration des poumons qui est, sur le long terme, la cause la plus fréquente des décès. Après avoir abordé le rôle anti-inflammatoire des corticoïdes inhalés et du PULMOZYME, nous allons aborder les traitements par voie orale.

Une étude Cochrane, mise à jour en 2018, nous indique que des doses **élevées** d'ibuprofène peuvent ralentir la progression de la maladie pulmonaire, notamment chez les enfants (à contrario, des doses faibles qui peuvent, elles, induire une inflammation). Néanmoins, trop peu de données existent concernant l'innocuité de ce traitement. En connaissant le risque néphrotoxique, il paraît judicieux de suspendre les anti-inflammatoires lorsque le patient reçoit d'autres traitements néphrotoxiques comme les aminoglycosides. **L'ibuprofène** reste donc l'anti-inflammatoire de référence, mais il est peu utilisé chez ces patients en raison de ses nombreux risques et effets indésirables (76).

L'azithromycine, bien qu'étant un antibiotique, a largement démontré son efficacité en tant qu'anti-inflammatoire, notamment chez les patients colonisés par

Pseudomonas aeruginosa. Même s'il est utilisé hors AMM dans la mucoviscidose, cet antibiotique permet une réduction significative de la survenue d'exacerbation. Le mécanisme d'action est simple : le recrutement des polynucléaires neutrophiles est inhibé, les molécules d'adhésion et les cytokines pro-inflammatoires sont bloquées. La durée du traitement doit être de 6 mois minimum. La posologie varie selon le poids du patient. (77)

6. Supplémentations

a. Vitaminiques (78)

Des carences vitaminiques sont courantes chez les patients atteints de la mucoviscidose, notamment des vitamines liposolubles comme les vitamines A, D, E et K. Des spécialités existent en pharmacie pour pallier ce phénomène. Pour une meilleure absorption, les suppléments vitaminiques doivent être pris en même temps que les extraits pancréatiques. Nous allons passer en revue les différentes vitamines.

La **vitamine A** est indispensable pour la croissance cellulaire, la vision, l'immunité ou même le renouvellement des tissus. L'alimentation composée de rétinol, de caroténoïdes ou de bêta carotène couvre les apports nécessaires chez un sujet sain. Elle est présente dans les légumes (carottes, cresson, épinards, tomate, laitue...), dans les fruits (abricot, melon, fruits rouges...), le jaune d'oeuf, le beurre, la crème fraîche ou même les huiles. Lors d'une carence, on remarque en premier lieu une diminution de la vision nocturne. Si un traitement est mis en place, on surveillera, via une prise de sang, une hypervitaminose A qui peut être délétère.

Elle peut se présenter sous forme de comprimés, de capsules molles, de solutions huileuses ou même de produits pour application cutanée.

La **vitamine D** participe à la minéralisation osseuse et peut aussi être apportée par l'alimentation (notamment les poissons gras) en plus de l'exposition au soleil. La carence en vitamine D peut donc avoir pour conséquence une ostéoporose précoce chez l'enfant. De plus, chez le patient atteint de mucoviscidose, les besoins sont considérés comme étant doublés par rapport aux patients non malades. Le dosage est adapté en fonction de la prise de sang. Les ampoules, les capsules molles, les

solutions buvables de CHOLÉCALCIFÉROL sont préconisées. Le CALCIFÉDIOL peut aussi être utilisé sous forme de solution buvable en gouttes.

La **vitamine E** ou l'alpha tocophérol possède une action antioxydante. On la retrouve dans les matières végétales : huiles et margarines, les oléagineux type noisettes, amandes ou dans les céréales comme le blé. Des capsules molles d'acétate d'alpha-tocophérol retrouvées dans TOCO peuvent être préconisées.

La **vitamine K** est retrouvée dans les légumes verts (épinards, choux) et les huiles végétales. Elle joue un rôle dans la coagulation du sang et participe à la fixation du calcium dans les os. Une supplémentation comme la VITAMINE K1 est systématique chez le nouveau-né, d'autant plus s'il s'agit d'un allaitement maternel exclusif.

Des compléments alimentaires regroupent toutes les vitamines précédemment citées, les spécialités dépendent du laboratoire.

b. Osseuses (79)

En fonction du patient, les troubles de la densité minérale osseuse peuvent nécessiter une supplémentation en **calcium**. Plusieurs spécialités et plusieurs formes galéniques existent sur le marché : OROCAL, CALCIDOSE, CACIT, CALTRATE, FIXICAL.

Dans certains cas, un traitement est nécessaire pour diminuer l'activité et la durée de vie des ostéoclastes (responsable de la résorption osseuse). Il s'agit des **bisphosphonates** : acide alendronique, acide risedronique, acide zolédronique. Pour certaines spécialités, il existe même des associations à la vitamine D.

De nombreuses études analysent l'utilité de ce traitement cependant, elles existent dans la majorité des cas chez l'adulte. Chez l'enfant dès 5 ans, les biphosphonates auraient démontré une certaine efficacité pour des indications très précises comme la survenue de fractures dites à "faibles traumatismes" en augmentant la **DMO** (densité minérale osseuse). Cependant, ce traitement induit de nombreux effets indésirables comme des douleurs osseuses, des syndromes grippaux ou même des

troubles digestifs. Il peut donc être utilisé uniquement après la correction d'une carence en calcium et/ou en vitamine D. Les conditions de prise de ce traitement sont précises : à prendre tous les jours ou une fois par semaine voire une fois par mois selon la molécule, avec un grand verre d'eau peu minéralisée (eau du robinet) et en position assise ou debout afin d'éviter des irritations de l'oesophage. La plupart sont à prendre au minimum 30 minutes avant le repas sauf le risédronate à prendre immédiatement après le petit déjeuner (80).

Le tableau 15 ci-dessous reprend les recommandations françaises et européennes concernant la prise en charge de la maladie osseuse liée à la mucoviscidose.

	CFF [47]	Recommandations françaises [13]	Recommandations européennes [44]
Supplémentation en vitamine D	Vitamine D3 0-12 m : 400-500 UI/j 1-10 a : 800-1000 UI/j ≥ 11 a : 800-2000 UI/j ou dose hebdomadaire équivalente	Vitamine D2 Nourrisson : 400-600 UI/j > 1 a : 800-1200 UI/j ou Vitamine D3 50 000 UI/mois ou 100 000 UI/3 mois	Vitamine D2 ou D3 < 1 a : 1000-2000 UI/j > 1 a : 1000-5000 UI/j
Calcium		< 3 a : 500 mg/j 3-8 a : 800 mg/j 8-10 a : 800-1000 mg/j 10-18 a : 1200-1500 mg/j > 18 a : 1200 mg/j	0-6 m : 210 mg/j 7-12 m : 270 mg/j 1-3 a : 500 mg/j 4-8 a : 800 mg/j 9-18 a : 1300 mg/j 19-50 a : 1000 mg/j > 50 a : 1200 mg/j ^a
Supplémentation en vitamine K		0,5 mg/j ou 10 mg/semaine Si déminéralisation : 2 mg/j	< 1 a : 0,5-2 mg/j > 2 a : 1-10 mg/j
Prise en charge nutritionnelle		Poids > 85 % du poids idéal pour la taille	IMC normal, attention particulière pour la masse maigre
Activité physique		Activité physique en charge > trois-quarts d'heure 3 fois par semaine	
Contrôle bilan phosphocalcique ^b		Tous les ans et à 3 mois de toute modification de posologie	

a : an ; m : mois ; PTH : parathormone ; CTX : télépeptide C-terminal du collagène de type 1 ; OC : ostéocalcine ; CFF : Cystic Fibrosis Foundation ; IMC : indice de masse corporelle.
^a Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of medicine, National Academy Press, Washington D.C.

^b Sanguin : calcémie corrigée sur l'albumine, phosphorémie à jeun le matin, 25(OH)-vitamine D et 1,25-(OH)₂-vitamine D, PTH, un marqueur de résorption osseuse (CTX) et un marqueur de formation osseuse (OC). En fonction des résultats, on peut discuter le dosage ponctuel de la magnésémie ou une évaluation du taux de réabsorption des phosphates. Urinaire : calcium, créatinine et sodium urinaires (rapport calcium/créatinine sur miction).

Tableau 15 : Synthèse des recommandations françaises, européennes et nord-américaines pour la prise en charge de la maladie osseuse liée à la mucoviscidose (79)

7. Les greffes (81)

Lors de mon entretien avec Dr WIZLA (chef de service du CRCM de Lille), elle a mis en évidence la nette diminution des greffes depuis la mise sur le marché des

-caftor. Certains patients sont même **retirés de la liste d’attente** puisque leur état de santé s’est amélioré.

Le **nombre de patients inscrits en liste d’attente de greffe a nettement diminué** en passant de 90 en 2020 à 47 en 2024 (Tableau 16). Le nombre de patients inscrits sur la liste dans l’année diminue aussi, logiquement puisque la demande diminue.

	2020	2021	2022	2023	2024
- Patients inscrits en liste d’attente de greffe (nombre) :	90	62	45	43	47
dont inscrits dans l’année :	37	28	20	19	22
décédés dans l’année sans avoir été transplantés :	0	2	2	4	1

Tableau 16 : Evolution des patients en attente de greffe (6)

Lorsqu'il y a une situation dite de **super urgence** (le pronostic vital est engagé à très court terme), le patient est placé sur liste prioritaire durant 1 semaine. Si le patient est placé sur liste classique, il y a environ 3 mois de délai avant de trouver un greffon. A Lille, si un patient nécessite une greffe, il est transféré à Paris où l’opération se déroule.

La greffe principale reste pulmonaire mais on observe, sur le tableau 17, de plus en plus de greffes de foie ou de reins chez ces patients. Le registre français de la mucoviscidose nous indique qu’en 2024, 22 nouvelles greffes ont été réalisées dont dix greffes pulmonaires.

	Années														
Greffes	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Pulmonaires*	81	98	102	102	88	83	100	92	78	88	44	17	17	8	10
Autres organes	4	1	5	11	10	9	5	9	9	14	11	14	11	5	12

Registre français de la mucoviscidose 2024

* monopulmonaire, bi-lobaire, bipulmonaire, cœur-poumon, en greffes simples ou combinées.

Tableau 17 : Répartition des transplantations, évolution depuis 2010 (6)

Grâce aux transplantations pulmonaires, le **VEMS augmente** significativement, notamment chez les patients adultes, en comparaison aux patients non transplantés pulmonaires (figure 27).

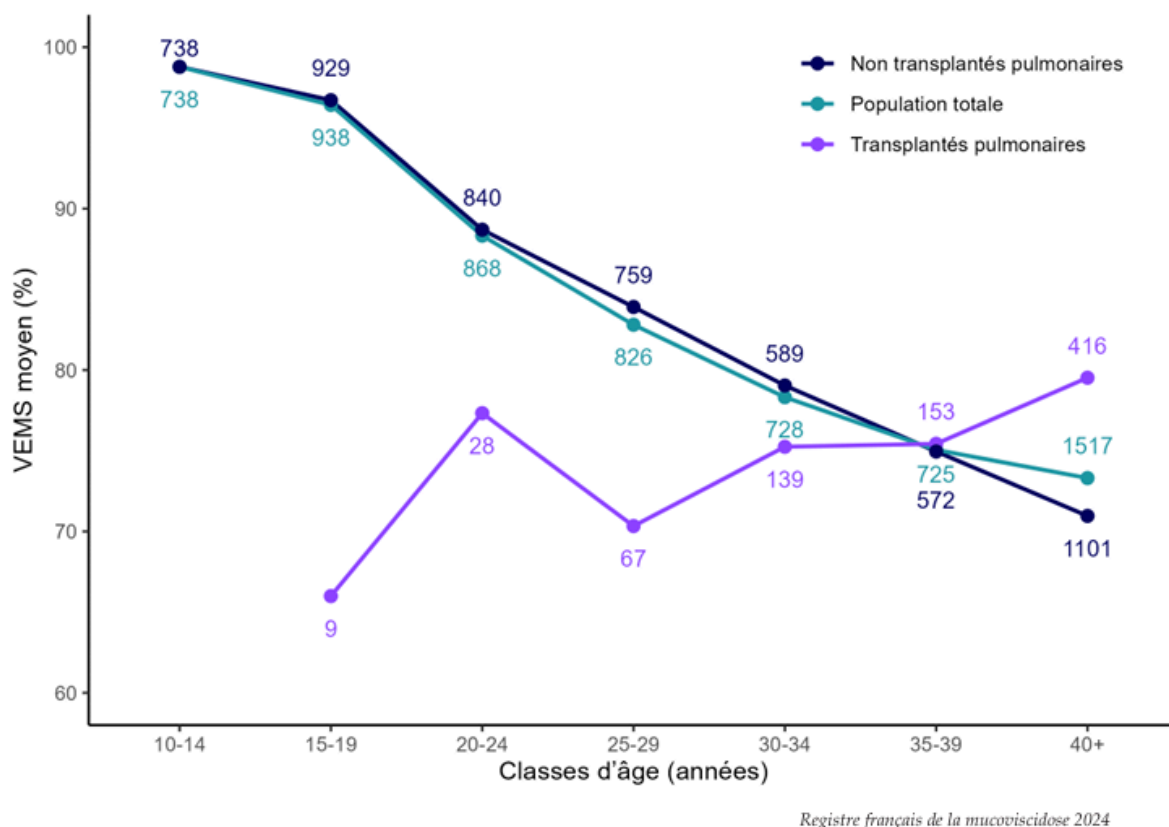


Figure 27 : Moyenne du VEMS (%) chez les patients transplantés et non transplantés en 2024 (6)

La greffe reste une solution de dernier recours qui peut permettre l'augmentation de l'espérance de vie. Néanmoins, il est nécessaire d'expliquer au patient et sa famille, l'impact de l'opération et les conséquences notamment au niveau de la rééducation, des traitements médicamenteux ou même de la vaccination que nous aborderons plus tard.

B. Bilans et suivis nécessaires

Dès lors qu'un patient est diagnostiqué mucoviscidose, un retentissement est à prévoir dans la vie des parents. De nombreux rendez-vous à l'hôpital sont à programmer dans les mois suivants la naissance de l'enfant : entre les consultations avec le pédiatre, les suivis, les nouveaux traitements, la surveillance... Sur la figure

28, on observe que parmi les jeunes patients entre 0 et 19 ans, 71.5% d'entre eux ont eu au moins 4 visites à l'hôpital durant l'année 2024. Lorsque le patient grandit et se stabilise, les visites peuvent s'espacer. Ces visites sont la plupart du temps réalisées au CRCM.

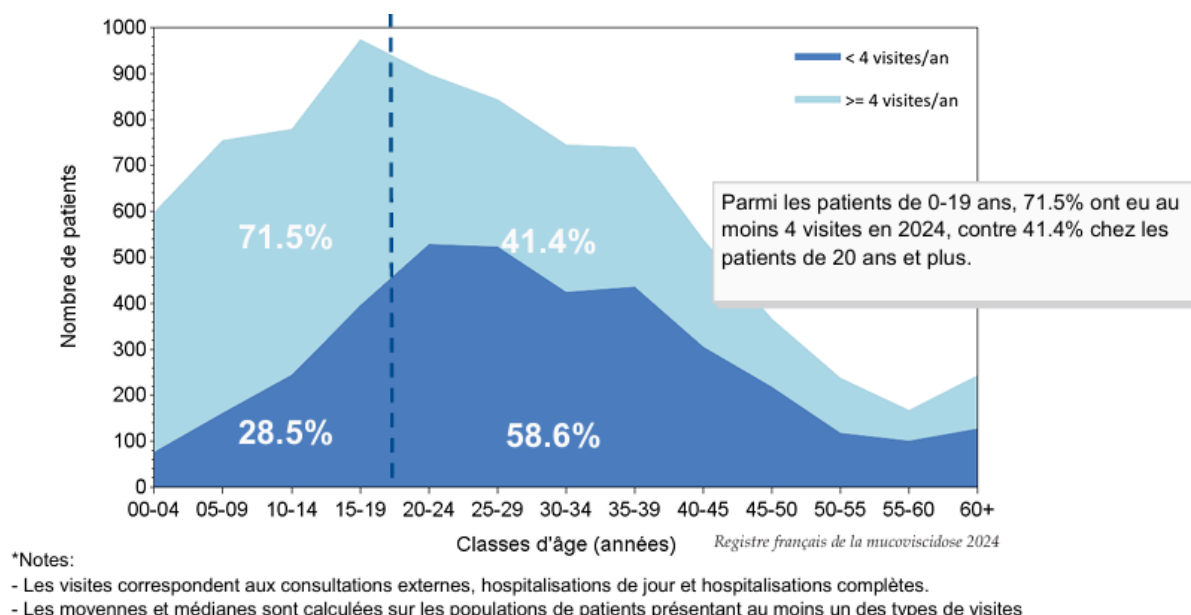


Figure 28 : Nombre de visites à l'hôpital en fonction de l'âge du patient (6)

Ces visites à l'hôpital peuvent être prévues pour établir une surveillance du patient et sa tolérance au traitement, surveiller son état et former le patient et sa famille à la maladie mais peuvent aussi être imprévues comme dans le cadre d'hospitalisations. La surveillance se fait **tous les mois** chez le nourrisson avant 1 an, puis **tous les 3 mois**.

1. Suivi psychologique

Comme je l'ai déjà abordé, lors de la venue des patients au CRCM, ils rencontrent le médecin, le kinésithérapeute, les infirmières, le diététicien mais aussi le psychologue. Selon l'âge du patient, le psychologue peut recevoir le patient ainsi qu'un parent ou deux en même temps puis à l'inverse séparément. Cela permet aux

patients de se confier sans être “écoutés” par leur parent. Le rôle du psychologue sera donc d’écouter, d’accompagner et de conseiller le patient et ses proches. Souvent l’accompagnement démarre dès le plus jeune âge afin d’instaurer cette habitude dans le quotidien de l’enfant. Surtout à l’âge de l’adolescence, les patients peuvent se sentir mis à l’écart, différents. Un besoin de parler, d’être compris et écouté par quelqu’un d’extérieur à la famille peut être bénéfique.

Les psychologues du CRCM connaissent la maladie et ses conséquences sur le psychique. Si la situation le nécessite, un psychiatre, spécialisé en santé mentale, peut intervenir pour la prescription de thérapeutiques, d’examens complémentaires mais aussi dans la rédaction de certificats ou d’arrêts de travail.

Si le besoin de rencontrer un psychologue se fait plus fréquent, un psychologue libéral, en ville peut prendre le relai.

2. Bilan clinique

a. Croissance et état général

Dès la naissance de l’enfant, l’état nutritionnel et la croissance sont analysés afin de prévenir une potentielle **dénutrition**. Le poids et la taille sont reportés sur les courbes (figures 29 et 30) disponibles dans le carnet de santé des enfants. Même si l’enfant se situe dans la moyenne inférieure de la courbe, **aucune cassure ne doit être observée**.

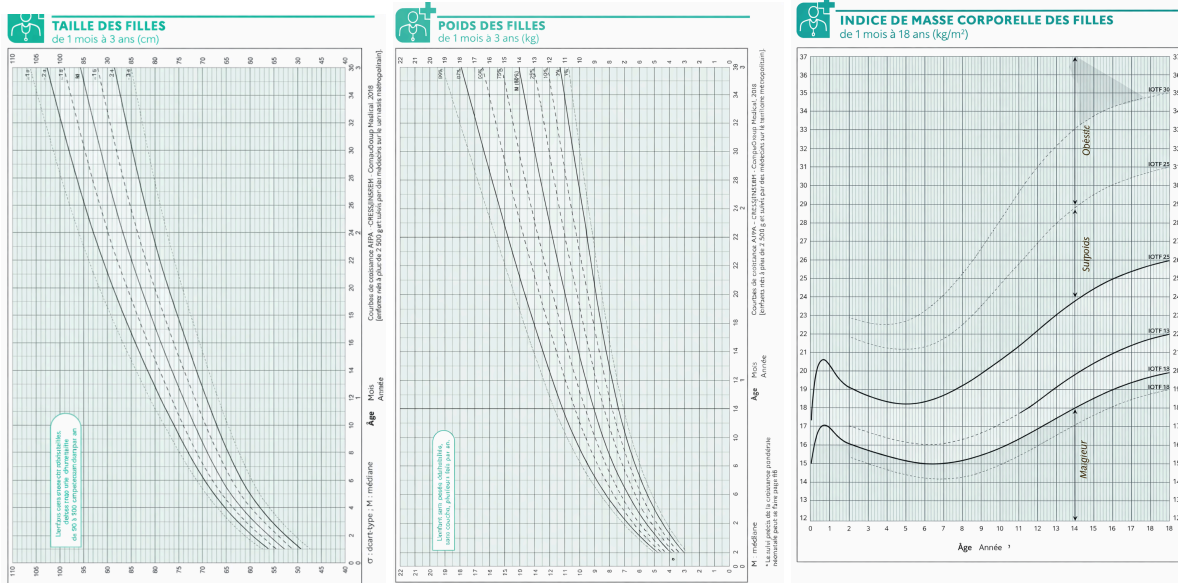


Figure 29 : Courbes de croissance de la taille, du poids et de l'IMC chez les filles (82)

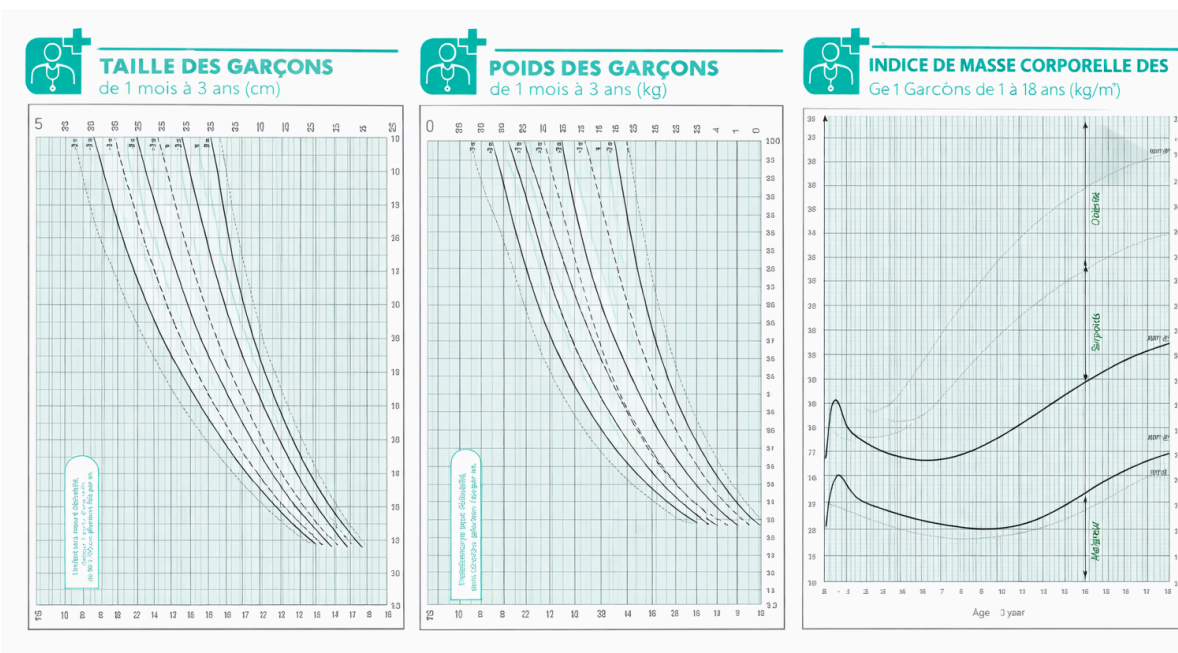


Figure 30 : Courbes de croissance de la taille, du poids et de l'IMC chez les garçons (82)

b. Digestif

Divers examens sont réalisés afin de rechercher une ou plusieurs atteintes digestives. On peut compter parmi eux les **bilans sanguins**. Le bilan sanguin regroupe une Numération Formule Sanguine (NFS) qui peut parfois mettre en évidence une inflammation via une **hyperleucocytose**. Concernant les marqueurs digestifs, une exploration des anomalies lipidiques permet de confirmer ou d'infirmer une potentielle **dyslipidémie** (hypercholestérolémie ou hypertriglycérémie). Le foie est surveillé via les transaminases : **ASAT et ALAT**. Dans certaines situations où les douleurs sont fortes et qu'une investigation est nécessaire, on peut réaliser des **échographies abdominales**, des **scanners** et parfois des **endoscopies oesophagiennes**.

On connaît désormais l'impact que peut avoir la mucoviscidose sur le système digestif et ainsi les prises en charge médicamenteuses afin de pallier les problèmes de digestion des graisses ou la malabsorption des vitamines et nutriments.

c. Respiratoire

Une **exploration fonctionnelle respiratoire** est effectuée à l'aide d'un **spiromètre**. La spirométrie permet d'évaluer le fonctionnement des poumons dès le plus jeune âge. Cet examen est rapide et indolore. Deux paramètres principaux sont mesurés : les **volumes pulmonaires** et les **débits expiratoires**. Le test est réalisé en laboratoire ou dans un cabinet. Une fois installé, on vous place un pince-nez afin de vous éviter de respirer par le nez. L'examen peut alors commencer : tout d'abord en respirant tranquillement, puis à fond pour calculer la capacité vitale lente et la capacité vitale forcée. Ensuite, on passe au volume expiratoire maximal en une seconde et aux débits respiratoires. Les résultats sont ensuite interprétés et évalués. Plusieurs indicateurs sont calculés : la **capacité vitale** (CV) et le **volume expiratoire maximal par seconde** (VEMS) que nous avons déjà abordé. Selon la situation, un pneumologue peut intervenir pour la prise en charge de l'enfant et réaliser des examens complémentaires comme la **pléthysmographie**. (83)

Concernant les imageries, une radiographie ou un scanner du thorax peuvent être prescrits par le médecin. Ces examens sont indolores et permettent aux médecins

d'obtenir des images précises, en 2D ou 3D, notamment si un produit de contraste est injecté auparavant. Avec ces images, diverses anomalies peuvent être détectées : kyste, hémorragies, thromboses mais surtout dans le cadre de la mucoviscidose : des infections nécessitant un traitement.

3. Autres professionnels de santé

En résumé, le suivi d'un patient atteint de mucoviscidose doit se faire avec une équipe pluridisciplinaire composée de médecins de différentes spécialités, de pharmaciens, d'infirmiers, de cadre de santé, de kinésithérapeutes, de diététiciens, de psychologue, d'assistantes sociales, de professeurs d'activités physiques adaptées et de secrétaires médicales.

C. Règles hygiéno-diététiques et conseils adaptés

1. Formation des aidants et informations à connaître en cas d'urgence

La formation des aidants passe par l'éducation thérapeutique du patient possible en lien avec les CRCM de France. A Lille, les entretiens peuvent être réalisés au Centres de Compétences des Maladies Pulmonaires Rares. Le programme a pour but de **limiter les hospitalisations** et de **prévenir les exacerbations**. Il est organisé en ateliers concentrés autour de plusieurs thèmes : l'annonce de la maladie, la scolarité, l'adolescence, la transition à l'âge adulte, la vie sociale, le sport, les thérapies, les professionnels de santé, la grossesse et la parentalité, les règles hygiéno-diététiques et dans certains cas les transplantations. Il existe des séances collectives mais la plupart du temps les séances sont individuelles au vu du risque infectieux. (84)

Différents supports peuvent être fournis aux patients comme par exemple la figure 31.

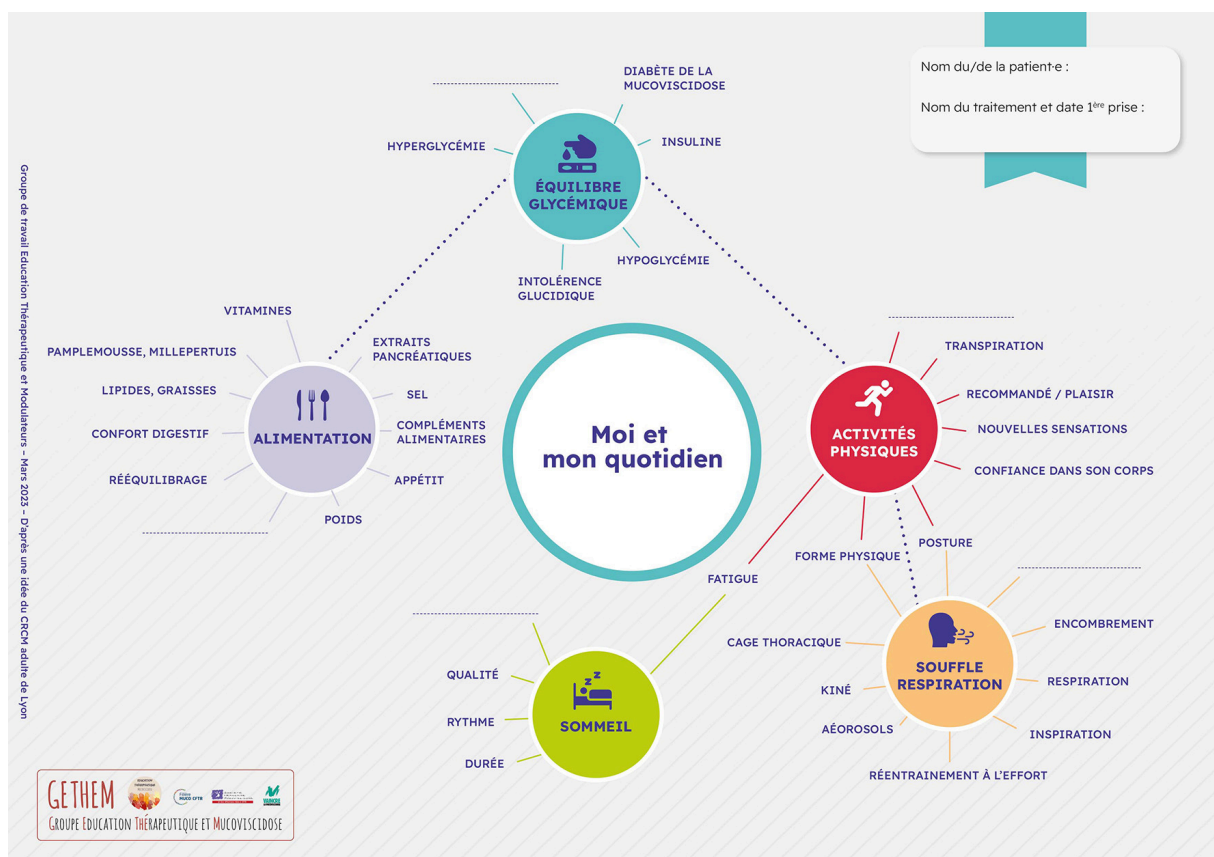


Figure 31 : Support des entretiens réalisé par le CRCM de Lyon (85)

Les aidants doivent savoir détecter une situation d'urgence et les démarches à suivre dans ce cas. Plusieurs situations sont jugées **urgentes** : une déshydratation hyponatrémique notamment lors des fortes chaleurs, une infection pulmonaire, des douleurs abdominales d'apparition violente qui peut signifier une complication digestive, un arrêt des selles avec douleurs abdominales (risque d'occlusion), du sang dans les crachats ou dans les vomissements et une toux violente qui peut induire un pneumothorax.

2. Infections

La survenue d'infections peut être prévenue grâce à certains **conseils simples** de la vie quotidienne.

Le pharmacien se doit de rappeler les conseils d'hygiènes généraux :

- **Hygiène des mains** plusieurs fois par jour à l'eau savonneuse ou à la solution hydroalcoolique : avant et après chaque repas, après le passage aux toilettes, avant de prendre ses médicaments, en rentrant de chaque sortie hors de la maison, après avoir toussé, éternué ou s'être mouché
- **Hygiène des objets** régulièrement touchés ou échangés par une désinfection avec les lingettes par exemple
- **Port du masque** notamment de l'entourage si une personne est malade et à l'hôpital lors des consultations ou dans les espaces clos à forte fréquentation comme les transports en commun. A noter qu'un masque chirurgical est efficace pendant 4 heures maximum et un masque FFP2 est efficace pendant 8 heures maximum
- **Changement de mouchoirs** à chaque utilisation, éternuer et tousser dans son coude ou dans un mouchoir à usage unique puis se laver les mains
- Mettre en place une **distanciation sociale** d'au moins un mètre avec les personnes fragiles

Dans le logement, certaines mesures doivent être mises en place, notamment dans les pièces humides comme dans la salle de bain. Ces pièces doivent être régulièrement **aérées/ventilées**. Lorsque l'eau arrive au robinet : il est préférable de laisser couler pendant au moins **30 secondes** afin de laisser passer les eaux stagnantes dans la tuyauterie. Les pommeaux doivent être **détartrés** au moins une fois par mois dans du vinaigre blanc et **désinfectés** à la même fréquence avec de l'eau de javel à 0.5%. S'ils sont trop entartrés, il sera préférable de les changer. L'entretien du siphon doit être rigoureux : détartrage une fois par mois et désinfection deux fois par semaine. Il représente une grande source de contamination.

Les flacons pompes rechargeables ne sont **pas conseillés** car peuvent être source de pathogènes. Les jeux de bains, serviettes, tapis de bains doivent être correctement séchés. Au niveau de l'hygiène dentaire, on préconise un changement de brosse à dents tous les **3 mois**, comme une personne qui n'est pas malade. Les toilettes doivent être désinfectées et nettoyées au moins une fois par semaine. Le lave-linge et le sèche-linge doivent **rester ouverts** après le lavage et détartrés au moins une fois par mois.

Dans la cuisine, les éponges restent humides donc elles sont à déconseiller contrairement aux lavettes ou aux microfibres qui peuvent sécher facilement. Le lave-vaisselle est préconisé avec des températures **élevées**. Les fruits et légumes doivent être lavés à l'**eau potable**, minutieusement. Concernant l'eau à boire, l'eau du robinet peut être bue avec une gourde bien lavée. Si l'eau en bouteille est consommée, elle doit être changée **chaque jour**. Dans le domicile, les adoucisseurs d'eau ne sont pas recommandés car peuvent être un **nid à bactéries**.

Dans le domicile, l'air doit être régulièrement renouvelé : deux fois par jour pendant 5 à 10 minutes, dans l'idéal tôt le matin et tard le soir. La température doit avoisiner les **18 à 20 degrés**. Pour prévenir le risque d'exposition à *aspergillus*, les travaux et les poussières doivent être limités. Si un animal est présent dans le foyer, l'entretien de la litière ou de la cage est préférentiellement réalisé par une personne tierce. L'accès à la chambre de l'enfant doit être restreint par l'animal. Le suivi vétérinaire doit aussi être rigoureux.

A l'école ou avec sa famille, l'enfant atteint de mucoviscidose peut apprendre à nager dans la mer ou les piscines publiques car les contrôles microbiologiques sont très stricts. En revanche, il reste déconseillé de se baigner dans les bains bouillants, à remous ou de balnéothérapie où les eaux sont fréquemment **contaminées**. Les hammams, les étangs stagnants, les parcs aquatiques intérieurs sont aussi **déconseillés**.

Le patient doit aussi être à jour de ses vaccinations, surtout celles qui concernent les poumons et la sphère ORL.

3. Vaccination

Le calendrier vaccinal doit être rigoureusement suivi dès le plus jeune âge, en comprenant les vaccinations obligatoires et les vaccinations recommandées. Les vaccins sont à réaliser chez le médecin. Un EMLA patch à la lidocaïne peut être posé plusieurs minutes avant le vaccin afin de diminuer la douleur lors de l'injection. Nous allons reprendre ce calendrier, avec le tableau 18 en support, selon l'âge du patient.

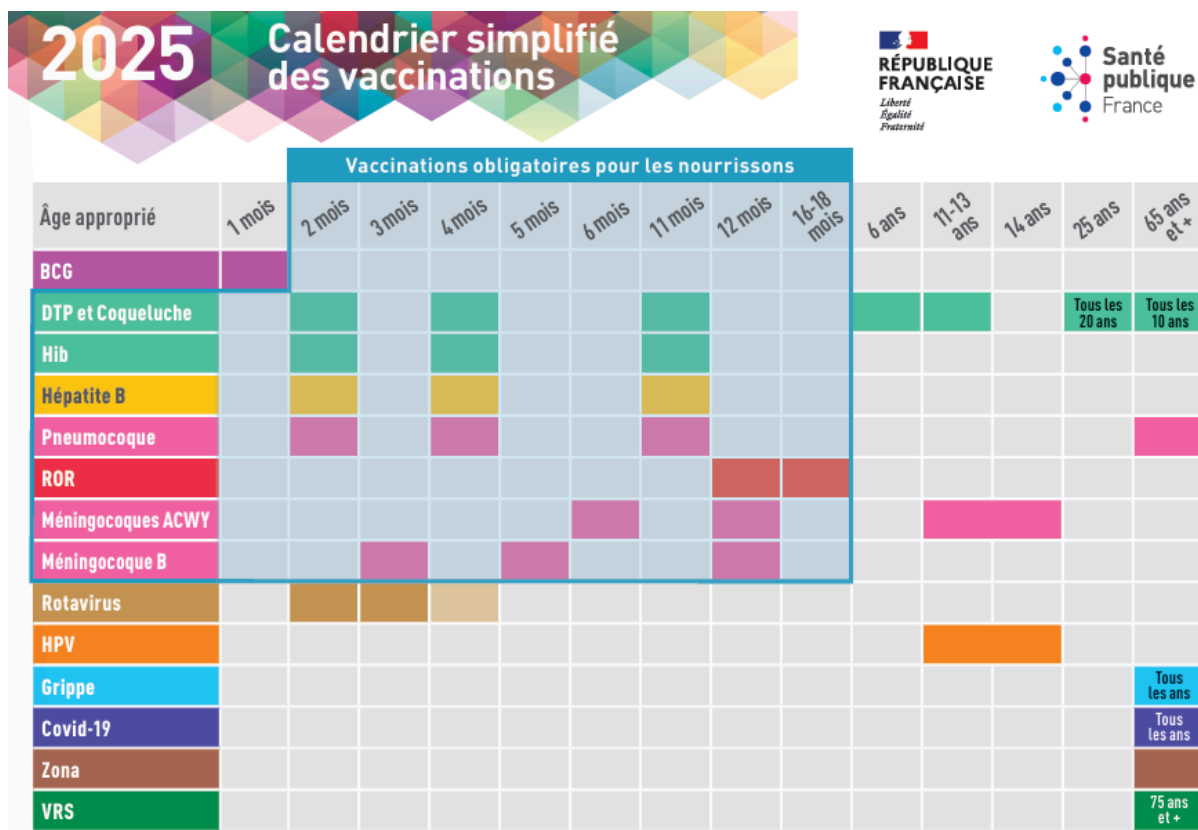


Tableau 18 : Calendrier simplifié des vaccinations 2025 (86)

On va prendre pour exemple le cas d'un enfant d'un mois. Il doit réaliser ses vaccins obligatoires :

- **Diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite, haemophilus influenzae et l'hépatite B** à l'âge de 2 mois, 4 mois et 11 mois avec l'infanrix hexa, Hexyon ou vaxelis.
- Le **pneumocoque** doit être réalisé aux mêmes intervalles : 2 mois, 4 mois et 11 mois avec le prevenar 13 ou vaxneuvance.
- Le vaccin de la **rougeole, oreillons et rubéole** est à réaliser à 12 mois et entre 16 et 18 mois avec le Priorix ou MMR-VAX PRO.
- Les **méningocoques ACWY** à 6 mois avec le NIMENRIX et à 12 mois avec Nimenrix ou MENQUADFI.
- Le **méningocoque B** à 3, 5 et 12 mois avec le BEXSERO.

De plus, les vaccins recommandés sont à réaliser au même titre que les vaccins obligatoires :

- Le vaccin du **rotavirus** est à réaliser avant l'âge de 6 mois et dès 2 mois : 2 doses à 2 et 3 mois pour le vaccin monovalent ROTARIX et 3 doses à 2, 3 et 4 mois pour le vaccin pentavalent ROTATEQ, les vaccins ne sont donc pas interchangeables et sont oraux, il n'y a donc pas d'injection.

La vaccination pour le **Virus Respiratoire Syncytial** est réalisée chez la mère, pendant la grossesse, entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée, en amont de la période épidémique jusqu'à la fin de celle-ci (de septembre à février). Ce vaccin est l'ABRYSVO, pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Si l'injection n'est pas réalisée chez la mère de l'enfant ou trop tard (accouchement moins de 14 jours après la vaccination), l'enfant peut recevoir une injection intramusculaire d'anticorps monoclonaux avec le BEYFORTUS. 2 dosages existent à ce jour : le 50 mg chez le nouveau-né/nourrissons avec un poids inférieur à 5 kg et le 100 mg pour ceux avec un poids supérieur à 5 kg. Si la mère a eu des grossesses antérieures, il est préférable de ne pas vacciner de nouveau la maman mais plutôt d'injecter le BEYFORTUS au bébé (87). L'injection au bébé est régulièrement réalisée directement à la maternité et est dès lors prise en charge à 100% par l'assurance maladie, contrairement à la pharmacie où il est pris en charge à 30%.

Certains vaccins sont à réaliser tous les ans comme la **grippe** ou le **COVID**. Ensuite, le prochain vaccin est à réaliser à 6 ans : **diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire et poliomyélite** avec INFANRIX TETRA ou TETRAVAC acellulaire puis entre 11 et 13 ans avec BOOSTRIX/TETRA ou REPEVAX.

Le vaccin du **papillomavirus** représente pour le GARDASIL 9, un schéma à 2 doses espacées de 6 à 13 mois entre 11 et 14 ans et de 3 doses à M0, M2 et M6 de 15 ans à 26 ans pour les deux sexes. A noter que des campagnes de vaccination ont lieu dans certains collèges, sous réserve de l'autorisation parentale. Sa place dans le calendrier vaccinal est indispensable afin d'assurer la protection des patients et de prévenir la survenue de cancers dus à HPV.

Entre 11 et 14 ans, pour les **méningocoques**, une dose de NIMENRIX, MENQUADFI ou MENVEO est à réaliser indépendamment du schéma vaccinal. Si un rattrapage est fait de 15 à 24 ans, 2 doses espacées d'un mois de BEXSERO est largement recommandé (Tableau 19).

	Obligation				Recommandation	
	Avant 12 mois	De 12 à 23 mois révolus (en rattrapage)	Jusqu'au 5 ^e anniversaire (en rattrapage)	De 5 à 10 ans révolus	De 11 à 14 ans révolus	De 15 à 24 ans (en rattrapage)
ACWY	1 dose 6 mois : <i>Nimenrix®</i> Rappel 12 mois : <i>Nimenrix®</i> ou <i>Menquadfi®</i>	1 seule dose ¹ : <i>Nimenrix®</i> ou <i>Menquadfi®</i>	1 seule dose ¹ : <i>Nimenrix®</i> ou <i>Menquadfi®</i> ou <i>Menveo®</i> (procédure de remboursement en cours)	Possible selon AMM mais non remboursé	1 seule dose ² : <i>Nimenrix®</i> ou <i>Menquadfi®</i> ou <i>Menveo®</i>	1 seule dose : <i>Nimenrix®</i> ou <i>Menquadfi®</i> ou <i>Menveo®</i>
B	1 dose 3 mois : <i>Bexsero®</i> 1 dose 5 mois : <i>Bexsero®</i> Rappel 12 mois : <i>Bexsero®</i>	2 doses espacées de 2 mois* : <i>Bexsero®</i> Rappel 12 mois* après la 2 ^e dose : <i>Bexsero®</i>	2 doses espacées d'1 mois* : <i>Bexsero®</i>	Possible selon AMM mais non remboursé	Possible selon AMM mais non remboursé	2 doses espacées d'1 mois* : <i>Bexsero®</i> ou 2 doses espacées de 6 mois* : <i>Trumemba®</i> ou 2 doses espacées d'1 mois* et rappel 4 mois* après la 2 ^e dose : <i>Trumemba®</i>

1 - Pour les enfants déjà vaccinés contre les méningocoques C et pour ceux non vaccinés auparavant.
2 - Pour les adolescents et jeunes adultes déjà vaccinés contre le méningocoque C, contre les méningocoques ACWY et pour ceux non vaccinés auparavant.
*Les intervalles mentionnés entre les doses sont des intervalles minimums, il n'y a pas d'intervalle maximum.

Tableau 19 : Recommandations vaccinales contre les méningocoques (88)

La stratégie de **cocooning** doit être mise en place dans l'entourage des patients mucoviscidose. Les parents, frères et sœurs, aidants, grands-parents, assistantes maternelles... doivent être à jour dans leurs vaccinations.

4. Alimentation (89)

Dès le plus jeune âge de l'enfant, les aidants doivent connaître des éléments clés afin de construire des repas qui conviennent à l'enfant. **L'alimentation** est primordiale dans le développement de l'enfant et est un facteur important pour une meilleure santé respiratoire. Cependant, manger ne doit pas être une source d'inquiétude ni même de conflits. Faire participer l'enfant à la préparation des repas peut faciliter l'acceptation de l'enfant et lui faire comprendre l'équilibre alimentaire.

Dès la naissance, le poids et la taille du bébé sont scrutés pour éviter une cassure de la courbe staturo-pondérale. Par la suite, lors de la diversification alimentaire, des

réflexes doivent être instaurés aux aidants pour la bonne évolution du bébé. Lors des consultations en CRCM, la diététicienne est présente pour évaluer les besoins nutritionnels de l'enfant. La tenue d'un **journal nutritionnel** peut donner une idée de l'alimentation de l'enfant au domicile et sera transmis au pédiatre et à la diététicienne.

L'alimentation doit être **variée**, composée de fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses, viandes, poissons, produits laitiers et d'huiles végétales comme l'huile d'olive ou de colza. En règle générale, les plats et produits transformés, riches en sel et en sucre sont à éviter. Néanmoins, l'exercice physique, la fièvre ou la chaleur par exemple, sont à prendre au sérieux chez le patient atteint de mucoviscidose car le sel est excrété avec la sueur. Ce phénomène doit être compensé par l'alimentation. Un **déficit en sel peut conduire à une déshydratation** des sécrétions bronchiques qui s'épaississent et sont plus difficiles à drainer et à expectorer (cela explique pourquoi il est nécessaire de s'hydrater correctement avant les séances de kinésithérapie). La consommation quotidienne de sel est de **2 à 6 g par jour**, couverte par l'alimentation normale et augmentée en cas de forte chaleur ou d'exercice physique.

En plus de cela, nous avons déjà vu que les **enzymes pancréatiques** sont nécessaires pour faciliter la digestion et l'absorption des vitamines. Les fibres alimentaires sont aussi utiles au bon fonctionnement de l'organisme. On peut citer les fruits, légumes, fruits secs, légumineuses, fruits à coque... Les aliments riches en matières grasses comme le lait, le fromage, les sauces, les aliments frits restent importants pour le développement de l'enfant. **Pour résumer, une assiette doit se composer pour 1/3 de fruits et légumes, pour 1/3 de féculents et de 1/3 de protéines** (viande, poisson, oeuf). Le grignotage avec des bonbons, biscuits, sodas est à éviter puisqu'ils sont vite assimilés et provoquent des pics de glycémie.

Dans certains cas, une alimentation par sonde nasogastrique ou par une gastrostomie est préconisée. A ce moment-là, un gastro-entérologue s'ajoute à l'équipe médicale.

5. Mode de vie, école, crèche, garde (90)

L'entrée en collectivité marque un tournant dans la vie de l'enfant qui devient plus exposé aux agents pathogènes. Le suivi d'un enfant atteint de mucoviscidose est conséquent et implique des ajustements nécessaires. L'enfant peut être amené à manquer certains jours d'école pour des rendez-vous médicaux ou juste pour d'éventuelles complications de la maladie.

A l'école, un **plan d'accueil individualisé** (PAI) peut être fait dès l'école maternelle afin de mettre en place des aménagements pour l'enfant.

Qu'est ce qu'un PAI ? C'est un dispositif interne à l'école ou à l'établissement scolaire. Il concerne la plupart du temps des enfants avec des troubles de la santé ou des pathologies chroniques sur une longue période, avec ou sans reconnaissance du handicap.

De quoi est-il composé ? Le PAI définit les adaptations qui peuvent être apportées dans le quotidien de l'enfant en crèche, à l'école ou même en centre de loisirs. Par exemple, à l'école élémentaire, il peut permettre à l'enfant de pouvoir se rendre de lui-même aux toilettes si besoin. Il concentre les traitements, les régimes médicaux et alimentaires, et le cas échéant la conduite à tenir en cas d'urgence. Il peut dans certains cas dispenser un élève de certaines activités notamment sportives si celles-ci sont jugées incompatibles. Il permet ainsi aux professeurs, assistantes maternelles, encadrants de pouvoir lui délivrer un traitement en toute sécurité. Si l'enfant est hospitalisé, le PAI peut définir le protocole à mettre en place pour le suivi de la scolarité.

Comment est-il élaboré ? Le document est élaboré lors d'une réunion de concertation, à la demande de la famille, avec les parents, le directeur de l'établissement, le médecin scolaire qui évalue l'enfant. La procédure est ensuite expliquée aux enseignants ou aux encadrants de l'enfant (annexe 1).

6. Activité physique

Afin d'améliorer les fonctions respiratoires, l'activité physique doit être **fortement recommandée** et incluse dans le quotidien du patient. Lorsque le patient est au repos, il respire avec son volume courant présent dans les grosses bronches tandis que lorsqu'il effectue un effort, les zones peu ventilées habituellement sont **drainées**. Cela permet de désencombrer, de diminuer les besoins en oxygène, de développer la force musculaire mais surtout de trouver une activité qui permet un relâchement, un amusement et une vie sociale. Le patient est entraîné, tel un sportif, la fréquence cardiaque au repos diminue. D'un point de vue nutritionnel, l'exercice physique permet de stimuler l'appétit et joue un rôle dans la régulation de la glycémie.

Le patient doit donc trouver une activité physique qui lui plait accompagné par un professionnel de santé qui peut lui conseiller certaines activités jugées moins à risque pour l'organisme comme la marche, la course, l'escalade, la natation, la danse, la gymnastique, le tir à l'arc... Lors de mon stage à Jeanne de Flandre, j'ai découvert l'APA : l'**activité physique adaptée**, encadrée par des coachs spécialisés dans ce domaine, qui sont formés pour accompagner ces jeunes patients et adolescents. Certains sports jugés plus "violents" comme les sports de contact (rugby, boxe...) doivent être mûrement réfléchis et adaptés.

Peu importe le type d'activité, le patient doit correctement **s'échauffer** avant, **s'hydrater** correctement et bien s'étirer à la fin de l'entraînement. L'entraînement se doit d'être progressif pour ne pas se blesser. Pour compenser les pertes en sel dues à la transpiration, une supplémentation en sel peut être envisagée avec le diététicien.

Petit conseil en plus, la pratique d'un instrument de musique à vent peut favoriser le bon souffle des patients. Le théâtre, la musique ou même le chant peuvent aussi favoriser l'amélioration du souffle.

Conclusion / Perspectives

Tout au long de cette thèse, nous avons analysé, commenté et retracé le parcours hors norme de ces patients atteints de la mucoviscidose. Le suivi est atypique et engendre des conséquences importantes sur la vie quotidienne. Selon le stade de la maladie, les patients peuvent se sentir isolés aussi bien professionnellement que socialement. Comment se construire dans ce quotidien chargé de rendez-vous et de traitements ? Des dizaines de médicaments par jour peuvent être pris par ces patients. C'est ainsi tout naturellement que le pharmacien entre en jeu. Il doit gérer les commandes et parfois même les ruptures de stock, prévenir les interactions médicamenteuses, transmettre les conseils et apprendre les conduites à tenir selon les situations. C'est donc ça l'enjeu. Devoir être prêt à tout moment pour répondre aux besoins, aux questionnements et aux doutes parfois. Le pharmacien d'officine prend au fil des années, une place particulière dans le quotidien des patients et de leur famille. Il reste le professionnel de santé accessible et disponible au quotidien. La vaccination, le dépistage, les entretiens thérapeutiques sont désormais au cœur du métier de pharmacien. Mais un rôle reste fondamental : l'accompagnement. Transmettre son savoir, rassurer, entourer les patients atteints de la mucoviscidose mais aussi et surtout épauler leurs parents dont la vie bascule au moment du diagnostic. Pour cela des formations spéciales devraient exister au sein des CRCM afin de remettre à jour les connaissances des pharmaciens d'officine.

Pour l'écriture de cette thèse, je me suis souvent appuyée sur la documentation de l'association Vaincre la mucoviscidose, fondée sur 4 piliers : guérir, soigner, vivre mieux et sensibiliser.

L'avancée thérapeutique est majeure. Les nouvelles thérapies -caftor sont révolutionnaires. L'espoir d'un jour guérir complètement ces patients subsiste toujours. Le pharmacien restera au cœur de la prise en charge, au côté des médecins, des infirmiers, des kinésithérapeutes ou même des diététiciens.

ANNEXES :

Annexe 1 : Exemple de projet d'accueil individualisé



CONFIDENTIEL

PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISÉ

Proposé par Vaincre la Mucoviscidose

[Circulaire n° 2003-135 du 8 septembre 2003 - Décret n° 2005-1617 du 21 décembre 2005](#)

Année Scolaire :/.....Durée validité : Année scolaire en cours

Élève concerné :

Nom : Prénom : Date de naissance :

Établissement scolaire :

Adresse :

Classe :Temps plein ☐ Temps partie ☐ Temps partiel + CNED ☐

Nom des parents ou du représentant légal :

Adresse :

☎ Domicile :☎ Portable mère / père :

☎ Travail mère / père :E-mail :

Coordonnées des autres participants :

Chef d'établissement ou son représentant :

☎ : E-mail :

Médecin scolaire :

☎ : E-mail :

Infirmière scolaire :

☎ : E-mail :

Médecin traitant :

☎ : E-mail :

Service hospitalier spécialisé :

☎ : E-mail :

Représentant d'association :

☎ : E-mail :

Autre (préciser) :

☎ : E-mail :

BESOINS SPÉCIFIQUES DE L'ÉLÈVE

1. Au plan matériel :

- ☐ Horaires aménagés :
- ☐ Double jeu de livres
- ☐ Salle de classe en rez-de-chaussée ou accessible par ascenseur
- ☐ Dans la salle de classe, prévoir une place à l'abri du soleil (pour éviter la déshydratation)
- ☐ Eviter l'attente au restaurant scolaire
- ☐ Lieu de repos
- ☐ Local discret pour la kinésithérapie ou les soins
- ☐ Local pour entreposer la réserve d'oxygène (le cas échéant)
- ☐ Autre :

♦ TRANSPORTS :

- ☐ Trajets très longs et mal adaptés. *Nécessité d'étudier la possibilité d'une prise en charge par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH).*

2. Au plan médical :

Veillez au respect de l'interdiction de fumer dans les locaux

♦ AMÉNAGEMENTS LIÉS AUX SOINS *Dans le cadre de l'établissement scolaire :*

- ☐ Autorisation de sortie de classe dès que l'élève en ressent le besoin
- ☐ Possibilité de se réhydrater en classe en cas de forte chaleur
- ☐ Intervention d'un kinésithérapeute dans l'établissement scolaire
- ☐ Intervention d'une infirmière (soins pendant les cures intraveineuses)
- ☐ Autre :

KINÉSITHÉRAPEUTE : (coordonnées)

Heures et jours à préciser :

Lieu d'intervention :

INFIRMIÈRE : (coordonnées)

Heures et jours à préciser :

Lieu d'intervention :

- **Traitement médical :** *Prise de médicaments sur ordonnance*

- ☐ Enzymes pancréatiques (*avant les repas*)
- ☐ Spray inhalé
- ☐ Antibiotiques oraux :
- ☐ Antibiotiques veineux : Horaires :
- ☐ Oxygène : Durée journalière : Horaires :
- ☐ Insuline (*en cas de diabète*)
- ☐ Patient greffé : *Consulter le médecin traitant pour les traitements particuliers*

♦ **Hygiène** Rappel de quelques règles à respecter :

La Mucoviscidose n'est pas une maladie contagieuse mais les jeunes malades risquent de nombreuses infections. L'hygiène est donc très importante.

- Inciter l'élève à se laver les mains avant et après chaque récréation, repas ou collation, ...
- En maternelle, réserver un WC pour l'élève malade.
- Si possible : Désinfection des lavabos, robinets et toilettes 2 à 3 fois par semaine et désinfection des jouets tous les jours.
- Eliminer les eaux stagnantes (fleurs coupées, bacs à réserve d'eau, aquarium).
- Lors des travaux pratiques, des précautions particulières concernant la manipulation de certaines substances doivent être prises impérativement.
- Aération fréquente des salles de classe.
- La présence simultanée de plusieurs élèves mucoviscidosiques dans l'établissement doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment en évitant leur proximité immédiate en classe, au restaurant scolaire, dans les activités de jeux, de façon à éviter les infections de l'un à l'autre.

♦ **Régime alimentaire** hypercalorique :

- ☐ Suppléments caloriques (fournis par la famille)
- ☐ Collations supplémentaires (fournies par la famille) - horaires à préciser -
- ☐ Autres (à préciser) :

3. Au plan pédagogique :

- **EPS Sports** à adapter éventuellement sur avis du médecin traitant
Natation : ☐ Oui ☐ Non
conditions : Contrôle bactériologique régulier de l'eau des bassins, passage prioritaire aux douches, veiller à ce que l'élève soit bien couvert à la sortie.
- **SVT** :: Eviter la présence de Pseudomonas Aeruginosa et de Staphylococcus aureus. En cas de doute, il vaut mieux dispenser l'élève des manipulations.
- **Chimie** : Il est conseillé le port de masque, gants, le lavage des mains avec une solution hydro alcoolique, bonne aération du laboratoire. En cas de doute, il vaut mieux dispenser l'élève des manipulations.

♦ **Aménagements d'examens :**

- ☐ Demande de tiers-temps aux examens
- ☐ Demande de tiers-temps aux contrôles continus
- ☐ Place à l'abri du soleil direct (pour éviter la déshydratation)

♦ **Assistance pédagogique à domicile** En cas d'absence prolongée ou répétée :

- ☐ Mise en place de l'APD
- ☐ Inscription au CNED

Matières concernées	Nombre d'heures envisagées	Enseignants concernés

- ☐ Autres moyens utilisés (à préciser) :

4. Sorties et voyages scolaires Se reporter au formulaire en annexe

PROTOCOLE EN CAS D'URGENCE

1. Signes d'appel (peuvent être dissociés ou associés) :

- Douleur abdominale
- Cyanose
- Gêne respiratoire
- Fièvre
- Malaise
- Hémoptysie / Saignements importants

2. Mesures à prendre (à déterminer avec le médecin traitant) :

.....
.....

Informations à fournir au médecin d'urgence (à déterminer avec le médecin traitant) :

.....
.....

3. Référents à contacter :

Appels : (contacter par ordre de priorité)

☐ Parents : ☎ domicile : ☎ travail :
☎ portable :

☐ SAMU :

☐ Médecin : ☎ :

☐ Pompiers :

☐ Service hospitalier : ☎ :

Ce projet est approuvé par toutes les parties prenantes en présence,

Date de la signature du PAI
.....

Les parents : L'élève :

Le professeur des écoles ou le professeur principal :

Le chef d'établissement ou son représentant :

Le médecin scolaire : L'infirmière scolaire :

Fortement recommandé : Les professeurs de : EPS :

SVT : Physique-chimie :

Si besoin :

Le kinésithérapeute :

Le représentant de la municipalité (si le restaurant scolaire en dépend) :

Le coordinateur départemental, chargé de l'Assistance Pédagogique à Domicile :

Le représentant de l'association :

Association Vaincre la Mucoviscidose ☎ 01.40.78.91.91
E-mail : scol@vaincrelamuco.org - Site Internet www.vaincrelamuco.org

Des questions ?

N'hésitez pas à poser vos questions sur ce dépistage aux professionnels qui s'occupent de vous ou de votre bébé. **Vous pouvez aussi suivre ce lien :** depistage-neonatal.fr

Pour plus d'informations sur les maladies dépistées, **flasher ce QR code.**



**VOTRE CENTRE RÉGIONAL**

Les étapes

du dépistage après la naissance de votre bébé

1 VOUS ÊTES INFORMÉS
sur le dépistage.



2 VOUS ÊTES D'ACCORD
Un professionnel de santé effectue un prélèvement sanguin au talon ou au dos de la main de votre bébé



VOUS N'ÊTES PAS D'ACCORD
Vous signez votre refus.



3
Analyse du prélèvement en laboratoire.



4 RÉSULTATS
3 à 4 semaines.



Vous serez contactés uniquement si nécessaire. Si vous n'êtes pas rappelés, c'est donc que les résultats sont normaux.



Le dépistage dès la naissance, c'est important

Vous allez avoir un bébé ou votre bébé vient de naître.

En France, un dépistage néonatal est réalisé gratuitement 2 à 3 jours après la naissance chez tous les nouveau-nés pour détecter certaines maladies graves. Ce dépliant vous informe sur les objectifs et le déroulement de ce dépistage.



**HAS**
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE LA SÉCURITÉ
AUX SOINS**

**PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NÉONATAL**

AVRIL 2025

Informations sur vos données personnelles

Le dépistage néonatal implique la collecte de données relatives à la santé de votre enfant ainsi que de données personnelles vous concernant, qui nous permettront de vous recontacter si besoin.

Ces données sont transmises de manière sécurisée au centre régional de dépistage néonatal qui est responsable de leur traitement.

Vous trouverez des informations relatives à ce traitement et à vos droits sur la notice disponible sur le site Internet du centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCND) : depistage-neonatal.fr

Le dépistage dès la naissance, qu'est-ce que c'est ?

Chez le bébé, certaines maladies ne sont pas visibles dans les jours qui suivent la naissance. Mais on peut les **détecter** par une analyse de sang.

Pourquoi un dépistage pour tous les bébés ?

Ce dépistage est proposé à tous les bébés même s'ils vont bien. Il permet de **détecter le plus tôt possible certaines maladies rares** et de commencer un traitement avant même que des signes de la maladie n'apparaissent. Le but est d'éviter que le bébé ait des séquelles définitives et de lui permettre de se développer et de grandir le mieux possible.

Le dépistage, comment ça se passe ?

En pratique, une sage-femme, une infirmière puéricultrice ou une infirmière pique le talon ou le dos de la main du bébé et recueille quelques gouttes de sang qui sont déposées sur un papier buvard. Ce test est **rapide et sans danger**.

« Pour rassurer votre bébé, et atténuer la douleur de la piqûre, tenez-le dans vos bras ou faites-le téter. »



À la maternité ou à domicile.



2 à 3 jours après la naissance

Le papier buvard est ensuite envoyé dans un laboratoire pour être analysé.

Quelles sont les maladies recherchées par le dépistage ?

Les maladies dépistées sont rares, mais elles sont graves, souvent d'origine génétique, et durent toute la vie.

- ...o **Certaines maladies hormonales** empêchent les hormones de fonctionner correctement et provoquent des séquelles importantes (déficit intellectuel, retard de croissance...).
- ...o **Certaines maladies métaboliques** empêchent la bonne utilisation des aliments dans l'organisme et peuvent entraîner des séquelles importantes (déficit intellectuel, retard de croissance...).
- ...o **La mucoviscidose** entraîne des infections fréquentes aux poumons et une gêne pour respirer, ainsi que des difficultés à digérer.
- ...o **La drépanocytose** entraîne une anémie (manque de globules rouges dans le sang), des douleurs et des infections.
- ...o **Le déficit immunitaire combiné sévère** provoque des infections respiratoires sévères.
- ...o **L'amyotrophie spinale infantile** provoque progressivement une faiblesse importante de tous les muscles et des problèmes respiratoires.

Pour en savoir plus, **flasher le QR code** placé sur le rabat.

Que se passe-t-il si votre bébé est atteint ?

Un suivi médical sera mis en place par une équipe spécialisée, avec plusieurs types de traitements possibles :

- ...o **des médicaments**
 - ...o **une alimentation adaptée à la maladie**
- Ces traitements permettront au bébé de se développer le mieux possible.



En tant que parents, votre accord est nécessaire

Ce dépistage est essentiel pour votre enfant. Il ne sera réalisé qu'avec votre accord. Une autorisation écrite vous sera demandée pour les examens génétiques qui sont nécessaires pour dépister certaines maladies.

Si vous avez des questions, vous pouvez en parler avec un professionnel de santé.



« Le refus de dépistage ou d'examens génétiques doit être exprimé par écrit et signé. »

Comment serez-vous informés des résultats ?

La plupart du temps, les résultats sont normaux et les parents ne sont pas contactés.

Vous pouvez être contactés par le centre régional de référence au bout d'une ou deux semaines dans deux cas :

- ...o soit pour refaire le dépistage parce que le papier buvard n'était pas utilisable ;
- ...o soit parce que les résultats sont à contrôler. Les médecins ont besoin de revoir le bébé pour proposer d'autres tests et s'assurer qu'il n'est pas malade.



« Si au bout de 4 semaines vous n'avez aucune nouvelle, cela signifie que les résultats sont normaux. »

Chaque année sur près de 700 000 naissances en France, 1 400 bébés malades sont détectés et peuvent avoir des traitements efficaces très tôt. Les cas de bébés malades non détectés par les tests sont exceptionnels.

Bibliographie

1. Becq F. CFTR et mucoviscidose, une histoire cinquantenaire. médecine/sciences. 1 juin 2021;37(6-7):654-9. doi:10.1051/medsci/2021089
2. Techno-Science.net [Internet]. [cité 20 juill 2025]. Mucoviscidose - Diagnostic et dépistage. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Mucoviscidose-page-5.html>
3. JFN 2024 – La nutrition, facteur clef du traitement de la mucoviscidose | Univadis [Internet]. [cité 3 août 2025]. JFN 2024 – La nutrition, facteur clef du traitement de la mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/index.php/viewarticle/jfn-2024-nutrition-facteur-clef-du-traitement-mucoviscidose-2025a10000nq>
4. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 20 juill 2025]. 60 ans de progrès. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/decouvrir-lassociation/qui-sommes-nous/dates-et-chiffres-cles>
5. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 4 mars 2026]. Mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
6. bilan_annuel_2024_registre_francais_de_la_mucoviscidose.pdf.
7. Férec C. [Cystic fibrosis: From gene discovery to precision medicine]. Med Sci MS. 2021;37(6-7):618-24. doi:10.1051/medsci/2021085 PubMed PMID: 34180821.
8. Anwar S, Peng JL, Zahid KR, Zhou YM, Ali Q, Qiu CR. Cystic Fibrosis: Understanding Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Mutation Classification and Modulator Therapies. Adv Respir Med. 20 juill 2024;92(4):263-77. doi:10.3390/arm92040026 PubMed PMID: 39051188; PubMed Central PMCID: PMC11270331.
9. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. Int J Biochem Cell Biol. 2014;52:94. doi:10.1016/j.biocel.2014.02.023 PubMed PMID: 24631642.
10. Association Grégory Lemarchal [Internet]. [cité 16 août 2025]. Qu'est-ce que c'est la mucoviscidose ? Disponible sur: <https://www.association-gregorylemarchal.org/quest-ce-que-la-mucoviscidose>
11. Mazet S, Desmoulière A. Mieux connaître la mucoviscidose. Actual Pharm. 1 sept 2024;63(638):17-21. doi:10.1016/j.actpha.2024.06.005

12. 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*. 1 juin 2019;2(2):163-71. doi:10.1016/j.perped.2019.04.019
13. Munck A, Cheillan D, Audrezet MP, Guenet D, Huet F. Dépistage néonatal de la mucoviscidose. *médecine/sciences*. 1 mai 2021;37(5):491-9. doi:10.1051/medsci/2021051
14. Dépistage néonatal ou test néonatal du buvard | AFM Téléthon [Internet]. 2025 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/fr/termes/depistage-neonatal-ou-test-neonatal-du-buvar-d>
15. Dépistage Néonatal - Le Buvard (carton « Guthrie »). CNCDN - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: <https://depistage-neonatal.fr/espace-pro/prelevement/le-buvard/>
16. Le dépistage de la mucoviscidose. CNCDN - Centre National de Coordination de Dépistage Néonatal [Internet]. [cité 20 juill 2025]. Disponible sur: <https://depistage-neonatal.fr/depistage-mucoviscidose/>
17. Brégeaut P, Idrik L, Doudeau G, de Surmont A. Vingt ans de dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Sages-Femmes*. 1 mars 2025;24(2):21-6. doi:10.1016/j.sagf.2024.12.006
18. Inserm [Internet]. [cité 20 juill 2025]. Le diagnostic préimplantatoire de la mucoviscidose de plus en plus performant · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/diagnostic-preimplantatoire-mucoviscidose-plus-en-plus-performant/>
19. Cours [Internet]. [cité 20 juill 2025]. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/genetique-medicale/enseignement/genetique31/site/html/6.html>
20. Maillet L, Rudigoz RC, Buffin R, Massardier J, Gaucherand P, Huissoud C. Devenir néonatal des fœtus présentant un intestin hyperéchogène. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 juin 2014;42(6):383-6. doi:10.1016/j.gyobfe.2014.01.006
21. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 2010;17(9):1349-58. doi:10.1016/j.arcped.2010.06.021
22. Mucoviscidose ABCF2 [Internet]. [cité 3 août 2025]. Diagnostic. Disponible sur: <https://www.abcf2.com/diagnostic>

23. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal Potential Difference Measurements to Assess CFTR Ion Channel Activity. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2011;741:69-86. doi:10.1007/978-1-61779-117-8_6 PubMed PMID: 21594779; PubMed Central PMCID: PMC3760477.
24. Orphanet: Hyperchlorhidrose isolée [Internet]. [cité 18 sept 2025]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/fr/disease/detail/542657>
25. Orphanet: Mucoviscidose [Internet]. [cité 20 juill 2025]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/fr/disease/detail/586>
26. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2006;173(5):475-82. doi:10.1164/rccm.200505-840OE PubMed PMID: 16126935.
27. Savant A, Lyman B, Bojanowski C, Upadia J. Cystic Fibrosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 20 juill 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/> PubMed PMID: 20301428.
28. Regard L, Lafoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev Pneumol Clin*. 1 oct 2018;Carte blanche à l'hôpital Cochin74(5):279-91. doi:10.1016/j.pneumo.2018.09.012
29. Larousse É. Appareil respiratoire – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Appareil_respiratoire/1001381
30. Inserm [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
31. [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update]. *Arch Argent Pediatr*. févr 2021;119(1). doi:10.5546/aap.2021.s17 PubMed PMID: 33459002.
32. Ehre C. Accumulation de mucus - Le point de départ de la pathogenèse pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1217-20. doi:10.1051/medsci/2019234
33. Reychler G, Contal O, Beaumont M. Kinésithérapie cardiorespiratoire: éléments pour une pratique clinique raisonnée. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2023. (Les indispensables en kinésithérapie et physiothérapie).

34. Sarles J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose : approche physiopathologique. Arch Pédiatrie. 1 mai 2012;La Mucoviscidose19:S20-2. doi:10.1016/S0929-693X(12)71103-X
35. Bardin E, Pranke I, Hinzpeter A, Sermet-Gaudelus I. Traitements de la mucoviscidose - Révolution clinique et nouveaux défis. médecine/sciences. 1 mars 2024;40(3):258-67. doi:10.1051/medsci/2024014
36. Weiss L, Reix P, Mosnier-Pudar H, Ronsin O, Beltrand J, Reynaud Q, et al. Dépistage des anomalies de la tolérance au glucose et du diabète de mucoviscidose. Position de la Société française de la mucoviscidose (SFM), de la Société francophone du diabète (SFD) et de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP). Médecine Mal Métaboliques. 1 mars 2023;Tabac et diabète17(2):169-88. doi:10.1016/j.mmm.2023.01.001
37. Debray D. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 mai 2012;La Mucoviscidose19:S23-6. doi:10.1016/S0929-693X(12)71104-1
38. Al Tabaa O, Lesturgie-Talarek M, Carlier N, Burgel PR, Avouac J. Atteinte articulaire au cours de la mucoviscidose : description des phénotypes cliniques. Rev Rhum. 1 déc 2023;36e Congrès Français de Rhumatologie90:A54. doi:10.1016/j.rhum.2023.10.082
39. Doyen V, Fournier C, Bautin N, Cortet B, Flipo RM, Wallaert B. Polyarthrite rhumatoïde et mucoviscidose. Rev Mal Respir. 1 sept 2005;22(4):667-71. doi:10.1016/S0761-8425(05)85617-7
40. Bernier MO, Baysson H, Pearce MS, Moissonnier M, Cardis E, Hauptmann M, et al. Cohort Profile: the EPI-CT study: a European pooled epidemiological study to quantify the risk of radiation-induced cancer from paediatric CT. Int J Epidemiol. 1 avr 2019;48(2):379-381g. doi:10.1093/ije/dyy231
41. Bardin E, Pranke I, Hinzpeter A, Sermet-Gaudelus I. Traitements de la mucoviscidose: Révolution clinique et nouveaux défis. médecine/sciences. mars 2024;40(3):258-67. doi:10.1051/medsci/2024014
42. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr%2Fmedicament%2Fkalydeco_75_mg_gle_en_sachet-164386.html%3Fpermalink%3Dkalydeco_75_mg_gle_en_sachet%26productId%3D164386
43. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 22 nov 2025]. Mucoviscidose : des nouvelles spécialités KAFTRIO et KALYDECO adaptées à l'enfant de 2 à 6 ans. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/31487-mucoviscidose-des-nouvelles-specialites-kaftrio-et-kalydeco-adaptees-a-l-enfant-de-2-a-6-ans.html>
44. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 nov 2025]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr>

%2Fmedicament%2Fkalydeco_75_mg_cp_pellic-219385.html%3Fpermalink%3Dkalydeco_75_mg_cp_pellic%26productId%3D219385

45. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 22 nov 2025]. KALYDECO 75 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-75-mg-gle-en-sachet-164386.html>
46. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 nov 2025]. KALYDECO 150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html>
47. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr%2Fmedicament%2Forkambi_100_mg_125_mg_gle_en_sachet-208430.html%3Fpermalink%3Dorkambi_100_mg_125_mg_gle_en_sachet%26productId%3D208430
48. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr%2Fmedicament%2Forkambi_100_mg_125_mg_cp_pellic-188627.html%3Fpermalink%3Dorkambi_100_mg_125_mg_cp_pellic%26productId%3D188627
49. sana. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. 2024 [cité 23 nov 2025]. Orkambi 75 mg/94 mg : troisième dosage pédiatrique. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/therapeutique/medicaments/fiches-medicaments/orkambi-75-mg-94-mg-troisieme-dosage-pediatrique>
50. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 23 nov 2025]. ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-200-mg-125-mg-cp-pellic-164556.html>
51. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 23 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr%2Fmedicament%2Fsymkevi_50_mg_75_mg_cp_pellic-219418.html%3Fpermalink%3Dsymkevi_50_mg_75_mg_cp_pellic%26productId%3D219418
52. Association Muco [Internet]. 2022 [cité 23 nov 2025]. Le Symkevi. Disponible sur: <https://www.muco.be/fr/cest-quoi-la-muco/traitement/les-modulateurs/le-symkevi/>
53. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr%2Fmedicament%2Fkaftrio_75_mg_50_mg_100_mg_gle_en_sachet-250413.html%3Fpermalink%3Dkaftrio_75_mg_50_mg_100_mg_gle_en_sachet%26productId%3D250413

54. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 nov 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr%2Fmedicament%2Fkaftrio_37_5_mg_25_mg_50_mg_cp_pellic-233392.html%3Fpermalink%3Dkaftrio_37_5_mg_25_mg_50_mg_cp_pellic%26productId%3D233392
55. admin@lmdp. Le Moniteur des pharmacies [Internet]. 2022 [cité 24 nov 2025]. Kaftrio : extension d'indication chez l'enfant. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/therapeutique/medicaments/fiches-medicaments/kaftrio-extension-dindication-chez-lenfant>
56. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2024 [cité 24 nov 2025]. Kaftrio 2/5 ans : des troubles du comportements et du sommeil significatifs observés susceptibles de diminuer avec le temps. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2024/07/16/kaftrio-25-ans-des-troubles-du-comportements-et-du-sommeil-significatifs-observees>
57. Thériaque [Internet]. [cité 11 juin 2026]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/journal.php?menu=1&id=41>
58. Bêta-2 mimétiques à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 11 juin 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-mimetiques-a-courte-et-longue-duree-daction?highlight=WyJicm9uY2hvZGlsYXRhdGV1ciJd>
59. Corticoïdes : Corticoïdes inhalés [Internet]. [cité 11 juin 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42>
60. Stanford G, Morrison L, Brown C. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 9 nov 2023;2023(11). doi:10.1002/14651858.CD007639.pub3
61. Lahzami S, Nicod LP. Thérapies inhalées dans la mucoviscidose. Rev Med Suisse. 23 nov 2011;318(42):2285-8.
62. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 23 sept 2025]. Aérosols. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/aerosols>
63. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 25 juill 2013;2013(7):CD003884. doi:10.1002/14651858.CD003884.pub4 PubMed PMID: 23888484; PubMed Central PMCID: PMC6464979.
64. CNOP [Internet]. [cité 23 oct 2025]. Dispensation de l'oxygène à usage médical. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/dispensation-de-l-oxygene-a-usage-medical>

65. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Mucoviscidose - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/mucoviscidose/mucoviscidose>
66. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206021.htm>
67. Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2019;199(10):1238-48. doi:10.1164/rccm.201807-1203OC PubMed PMID: 30409023.
68. Postiaux G. Kinésithérapie et bruits respiratoires: nouveau paradigme nourrisson, enfant , adulte. Paris: De Boeck supérieur; 2016.
69. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 2 déc 2025]. Extraits pancréatiques. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/extraits-pancreatiques>
70. Connexion - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 2 déc 2025]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/session/index.html?redirect=https%3A%2F%2Fevidal.vidal.fr%2Fmedicament%2Fcreon_5000_u_gle_gastro_resistants-146223.html%3Fpermalink%3Dcreon_5000_u_gle_gastro_resistants%26productId%3D146223
71. registre français de la mucoviscidose_2023_-_bilan.pdf.
72. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 16 déc 2025]. Diabète. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/autres-symptomes/diabete>
73. Menetrey Q, Dupont C, Chiron R, Marchandin H. Bactéries émergentes dans la mucoviscidose et les dilatations des bronches hors mucoviscidose. Le point de vue du microbiologiste. *Rev Mal Respir*. 1 sept 2020;37(7):561-71. doi:10.1016/j.rmr.2020.06.006
74. Traitement de la mucoviscidose. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier Masson; 2018 [cité 18 janv 2026]. p. 519-536.e1. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B978229475077900030X> doi:10.1016/B978-2-294-75077-9.00030-X

75. Protocole National de Diagnostic et de Soins _Mucoviscidose_Octobre_2025_VF.pdf.
76. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease Cochrane 2019.pdf.
77. Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chiron R, Bui S, Fayon M. Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose. Rev Mal Respir. juin 2015;32(6):557-65. doi:10.1016/j.rmr.2014.10.733
78. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 7 janv 2026]. Vitamines. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/vitamines>
79. Braun C, Bacchetta J, Reix P. Maladie osseuse liée à la mucoviscidose : mise au point. Arch Pédiatrie. 1 août 2016;23(8):857-66. doi:10.1016/j.arcped.2016.05.001
80. VIDAL [Internet]. 2023 [cité 11 janv 2026]. Les médicaments de l'ostéoporose. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose/medicament.html>
81. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 7 janv 2026]. Greffes et don d'organes. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/decouvrir-lassociation/nos-positions/greffes-et-don-dorganes>
82. Santé M de la, Famille de la, handicapées de l'Autonomie et des P, Santé M de la, Famille de la, handicapées de l'Autonomie et des P. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées [Internet]. [cité 18 févr 2026]. Le carnet de santé de l'enfant. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/enfants/carnet-de-sante>
83. Spirométrie (test de la fonction pulmonaire) | [Internet]. [cité 18 mars 2026]. Disponible sur: <http://www.liguepulmonaire.ch/cours-et-prestations/prestations/spirometrie>
84. Programme d'Education Thérapeutique du Patient des Centres de Compétences des Maladies Pulmonaires Rares de Lille. UTEP – Education Thérapeutique [Internet]. [cité 20 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.utep.chu-lille.fr/education-therapeutique/programme-deducation-therapeutique-du-patient-des-centres-de-competences-des-maladies-pulmonaires-rares-de-lille/>
85. Llerena C, Perrin A. Place de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de la mucoviscidose. Sages-Femmes. 1 mars 2025;24(2):27-30. doi:10.1016/j.sagf.2024.12.007

86. Santé M de la, Famille de la, handicapées de l'Autonomie et des P, Santé M de la, Famille de la, handicapées de l'Autonomie et des P. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Le calendrier des vaccinations. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
87. [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://vaccination.info/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Bronchiolites-et-infections-respiratoires-dues-aux-Virus-respiratoires-syncytiaux-VRS>
88. SPF. Recommandations vaccinales contre les méningocoques : Fiche mémo [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/recommandations-vaccinales-contre-les-meningocoques-fiche-memo>
89. [guide-pratique-alimentation-vaincre la mucoviscidose.pdf](#).
90. École et handicap - PPS, PAI, PAP, PPRE | Mon Parcours Handicap [Internet]. [cité 17 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/scolarite/ppre-pai-pap-pps-en-quoi-consistent-les-differentes-possibilites-dappui-la-scolarisation>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : BERNARD
Prénom : Elise

Titre de la thèse :

Mucoviscidose à l'officine : Thérapeutiques et suivi de l'enfant

Mots-clés : Mucoviscidose, enfant, protéine CFTR, diagnostic, manifestations cliniques, traitements, caftor, pharmacien d'officine

Résumé :

Depuis de nombreuses années, la prise en charge de la mucoviscidose connaît des avancées majeures, notamment avec la découverte des “-caftor”, modulateurs de la protéine CFTR. Le pronostic et la qualité de vie des patients s'améliorent, même si la mucoviscidose demeure une maladie génétique complexe, chronique et évolutive. Au-delà de la dispensation des médicaments, le pharmacien occupe une place primordiale dans l'accompagnement et l'éducation de l'enfant et de ses aidants. La prise en charge de l'enfant reste pluridisciplinaire, entre la ville et l'hôpital. Néanmoins, le pharmacien reste le dernier maillon de la chaîne du médicament et contribue à l'adhésion thérapeutique et à la prévention des interactions.

Membres du jury :

Président, conseiller de thèse : Mme DEMARET Julie, Maître de conférences des universités, Praticien Hospitalier, Immunologie, Lille

Assesseur : Mr MENETREY Quentin, Maître de conférences des universités, Bactériologie, Lille

Membres extérieurs :

Mme WIZLA Nathalie, Pédiatre, Responsable du CRCM pédiatrique de Lille, Lille

Mme DIEUDONNE Sophie, Pharmacienne adjointe, Godewaersvelde