



HAL
open science

Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de mucoviscidose

Tatiana Magnien

► **To cite this version:**

Tatiana Magnien. Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints de mucoviscidose. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01110565

HAL Id: dumas-01110565

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110565>

Submitted on 28 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N°124

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 12/12/2014 à BORDEAUX

Par :

Melle MAGNIEN Tatiana

Née le 23 Décembre 1987 à Mont de Marsan

**RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS L'ACCOMPAGNEMENT
DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE**

Directrice de thèse

Mme Geneviève LACAPE

Membres du jury

M Alain NUHRICH, Professeur, laboratoire de chimie organique et thérapeutique, UFR de Pharmacie : **Président.**

Mme Geneviève LACAPE, Maître de conférences-Praticien hospitalier, laboratoire de Biochimie, UFR de Pharmacie : **Juge.**

Mme Marie-Françoise NADAU-DUCLER, Docteur en pharmacie : **Juge.**

M Jean MEYER, Docteur en pharmacie : **Juge.**

A Noémie, ma petite cousine, qui se bat tous les jours contre cette maladie.

REMERCIEMENTS

Merci à madame **Geneviève Lacape**, ma directrice de thèse de m'avoir suivie et donné des conseils pour la rédaction de mon manuscrit.

Merci à monsieur **Alain Nuhrich**, d'avoir de suite répondu favorablement pour présider mon jury et pour sa disponibilité, notamment pour la partie traitement de la mucoviscidose.

Je remercie madame **Marie-Françoise Nadau-Ducler**, ma patronne et maître de stage de pratique professionnelle, de faire partie de mon jury et de m'avoir offert un poste d'adjointe au sein de son officine suite à ma soutenance. Je ne la remercierai jamais assez pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

Je tiens aussi à remercier monsieur **Jean Meyer**, mon maître de stage pour mon stage d'initiation. Il m'a montré la base du métier ce qui m'a conforté dans le fait que j'étais faite pour l'officine.

J'en profite également pour remercier **mes parents** qui ont été à mes côtés chaque instant de ces sept longues années de fac. Et qui malgré mes doutes, ont toujours su m'encourager et me motiver.

Merci de m'avoir permis de réaliser ces études pour exercer un métier que j'aime déjà beaucoup.

Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées.

Merci pour tout.

Merci aussi à **Romane**, ma petite sœur, qui a su avoir les mots qu'il fallait en toutes circonstances.

Merci de me remonter le moral dès que j'en ai besoin.

Sache que je suis très fière du petit bout de femme que tu es devenue.

Je n'en serais pas là sans leur soutien sans failles et leur présence tout simplement. Sans eux, je ne suis rien.

Je n'oublie pas **mon grand-père Georges** qui est parti bien trop tôt pour moi, à qui je pense tous les jours et qui me manque énormément. J'aurais tellement voulu partager ce moment avec toi.

Je tiens également remercier mes amis, qui ont su me changer les idées quand il le fallait, qui ont été là tout simplement. Cela m'a permis de tenir toutes ces années à Bordeaux, ce qui n'est pas rien pour moi petite Landaise.

Petite pensée particulière pour ma petite **Adeline** qui nous a quittés pour le grand Nord et qui me manque énormément.

Je n'oublie pas le reste de la folle équipe, ma famille de cœur qui m'est indispensable : **Laure, Thibault, Julien, Claire, Olivier, Guillaume et Clément**. Merci de m'avoir supporté pendant mes années de fac et merci de m'avoir changé les idées quand j'en avais grandement besoin.

Je n'oublie pas tous les autres qui auront été là pour moi, le reste de la famille notamment **mamie Marina** et les gens qui ont croisé mon chemin durant ces années de fac. Je pense notamment à **Mélodie** qui m'a permise de participer à un projet de solidarité internationale au Sénégal dans le petit village de Ndem. Nous sommes devenues amies et j'en suis très heureuse. J'espère que malgré la distance nous pourrions garder contact régulièrement après la fac.

Je remercie également monsieur **Jacques Bougniot**, mon premier patron en officine. Il m'a permis de faire mes premiers pas au comptoir ce qui n'est pas rien !

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE	5
GLOSSAIRE.....	8
INTRODUCTION.....	9
I. EPIDEMIOLOGIE	10
II. DEMOGRAPHIE.....	11
III. LA PROTEINE CFTR	12
III.A. GENERALITES.....	12
III.B. STRUCTURE.....	13
III.C. FONCTIONS	14
III.C.1) Canal chlorure.....	14
III.D.2) Autres fonctions	14
IV. GENETIQUE	15
IV.A. GENE RESPONSABLE.....	15
IV.B. LES MUTATIONS	16
IV.B.1) Généralités.....	16
IV.B.2) $\Delta F508$ ou la mutation la plus fréquente.....	17
III.B.3) Différentes classes de mutations.....	18
III.B.4) Corrélations génotype-phénotype.....	20
V. PHYSIOPATHOLOGIE	22
V.A. ATTEINTE RESPIRATOIRE	22
V.A.1) Physiologie	22
V.A.2) Symptomatologie.....	23
V.A.3) Principaux microorganismes impliqués	25
V.A.4) Examens cliniques	29
V.B. ATTEINTE DU TUBE DIGESTIF.....	31

V.B.1) Physiologie	31
V.B.2) Symptomatologie	32
V.C. ATTEINTE DE L'APPAREIL ENDOCRINIEN	42
V.D. ATTEINTE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR	43
V.E. ATTEINTE ORL.....	45
V.F. ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE	45
V.G. ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE.....	46
VI. DEPISTAGE	46
VI.A. DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE	46
VI.B. DEPISTAGE ANTENATAL OU PRENATAL	46
VI.C. DEPISTAGE NEONATAL	48
VI.C.1) Dosage de la Trypsine Immuno-Réactive (TIR)	49
VI.C.2) Analyse du gène CFTR	49
VI.C.3) Test à la sueur.....	49
VI.D. DIAGNOSTIC TARDIF.....	51
VII. PRISE EN CHARGE DE LA MUCOVISCIDOSE ET CONSEILS ASSOCIES AU COMPTOIR	52
VII.A. BILAN INITIAL	53
VII.A.1) Le bilan clinique	53
VII.A.2) Les examens complémentaires	54
VII.A.3) La consultation psychologique	55
VII.B. REGLES D'HYGIENE ET MESURES PREVENTIVES	55
VII.B.1) Prévention de la colonisation bactérienne.....	55
VII.B.2) La couverture vaccinale	57
VII.B.3) Le mode de garde, la scolarité et la vie professionnelle	60
VII.C. PRISE EN CHARGE BRONCHO-PULMONAIRE.....	60
VII.C.1) Kinésithérapie	60

VII.C.2) Prise en charge médicamenteuse.....	63
VII.D. PRISE EN CHARGE DIGESTIVE.....	84
VII.D.1) Acide ursodéoxycolique	84
VII.D.2) Extraits pancréatiques	85
VII.D.3) Vitamines liposolubles.....	85
VII.D.4) Anti-acides	87
VII.D.5) Nutrition.....	87
VII.E. GREFFE.....	89
VII.F. SURVEILLANCE HABITUELLE D'UN PATIENT	91
VII.G. PERSPECTIVES	92
CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE	97
SERMENT DE GALIEN	101

GLOSSAIRE

ABC : ATP Binding Cassette.
ACBT : Active Cycle of Breathing Technique.
ADN : Acide DésoxyriboNucléique.
AFDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant.
AFM : Agence Française contre les Myopathies.
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique.
ARN : Acide RiboNucléique.
ARNm : Acide RiboNucléique messenger.
ARNt : Acide RiboNucléique de transfert.
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu.
ATP : Adénosine TriPhosphate.
BC : *Burkholderia cepacia*.
BCG : Bacille Calmette-Guérin.
CBF : Cirrhose Biliaire Focale.
CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique.
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator.
CML : Cirrhose biliaire MultiLobulaire.
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie et des Travailleurs Salariés.
CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose.
CVF : Capacité Vitale Forcée.
DEMM : Débit Expiratoire Maximal pour la portion Moyenne de la capacité vitale.
DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite.
ECBC : Examen Cyto Bactériologique des Crachats.
ENaC : Canal épithélial à sodium.
GGT ou γ GT : Gamma Glutamyl Transferase.
HI : *Haemophilus influenzae*.
ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection.
IMC : Indice de Masse Corporelle.
NBD : Nucleotide Binding Domains.
NMD : Nonsense Mediated mRNA Decay = voie de dégradation des ARNm.
ORCC : Outwardly Rectifying Chloride Chanel.
PA : *Pseudomonas aeruginosa*.
PEP : Pression Expiratoire Positive.
PKA : PhosphoKinase A.
RGO : Reflux Gastro Oesophagien.
RhDNase : Recombinant Humain DesoxyriboNuclease.
ROR : Rubéole Oreillons Rougeole.
SMR : Service Médical Rendu.
SA : *Staphylococcus aureus*.
SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Mécicilline.
SASM : Staphylococcus Aureus Sensible à la Mécicilline.
SOID : Syndrome d'Obstruction Intestinal Distal.
TIR : Trypsine Immuno Réactive.
TMD : TransMembrane Domains.
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde.

INTRODUCTION

Les premières traces de la mucoviscidose remontent au Moyen Age où l'on remarqua que les personnes atteintes avaient la peau salée. Elle fut alors nommée la « maladie du baiser salé ».

Il faudra attendre 1936 pour qu'elle soit décrite médicalement pour la première fois. On met alors en évidence l'atteinte des voies pulmonaires et digestives (intestins, pancréas et foie principalement). Elle devient la fibrose kystique **(1)** ou mucoviscidose qui vient de la contraction des mots mucus et visqueux.

Puis ce n'est qu'en 1989 que le gène responsable de cette maladie génétique a été découvert **(2)**. Vient ensuite la mise en place du dépistage néonatal systématique en 2002 qui permet le dépistage dans près de 95% des cas **(3)**.

Grâce à ces différentes avancées sur les connaissances de la mucoviscidose, l'espérance de vie des malades ne fait qu'augmenter. Elle était de 5 ans dans les années 60 et aujourd'hui elle est de plus de 40 ans **(1)**.

Il faut savoir qu'à ce jour, seuls des traitements palliatifs et symptomatiques existent **(1)** et que la recherche avance petit à petit pour améliorer la vie des malades et prévenir les complications de la maladie **(4)**. Il existe un espoir pour guérir de la mucoviscidose grâce aux recherches faites en thérapie génique. Même si, pour le moment, les résultats n'ont pas été à la hauteur.

I. EPIDEMIOLOGIE

La mucoviscidose est l'une des plus fréquentes maladies génétiques connues à ce jour.

La prévalence est d'environ 1 naissance sur 4500 en France soit 200 nouveaux nés chaque année qui en sont atteints et 1 personne sur 25 est hétérozygote pour la maladie.

Elle présente un sexe ratio de 1 ainsi elle touche autant les hommes que les femmes.

Elle est présente partout dans le monde mais dans des proportions différentes et cela se remarque également sur le territoire Français (5).

Région	Prévalence à la naissance	Porteurs sains identifiés
Réunion	1 / 2 659	63
Lorraine	1 / 2 878	63
Bretagne	1 / 2 967	135
Limousin	1 / 3 139	19
Alsace	1 / 3 307	74
Normandie	1 / 3 506	112
Rhône-Alpes	1 / 3 615	178
Champagne-Ardenne	1 / 3 711	56
Bourgogne	1 / 3 830	37
Picardie	1 / 4 067	80
Franche-Comté	1 / 4 072	41
Nord Pas de Calais	1 / 4 263	132
Auvergne	1 / 4 526	27
Pays de Loire + Poitou-Charentes	1 / 4 933	82
PACA + Corse	1 / 4 993	135
Languedoc-Roussillon	1 / 5 280	80
Aquitaine	1 / 5 380	64
Centre	1 / 5 484	46
Île de France	1 / 5 995	290
Midi-Pyrénées	1 / 7 253	49

Tableau 1 : Dépistage de la mucoviscidose de 2002 à 2006 par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) (6).

II. DEMOGRAPHIE

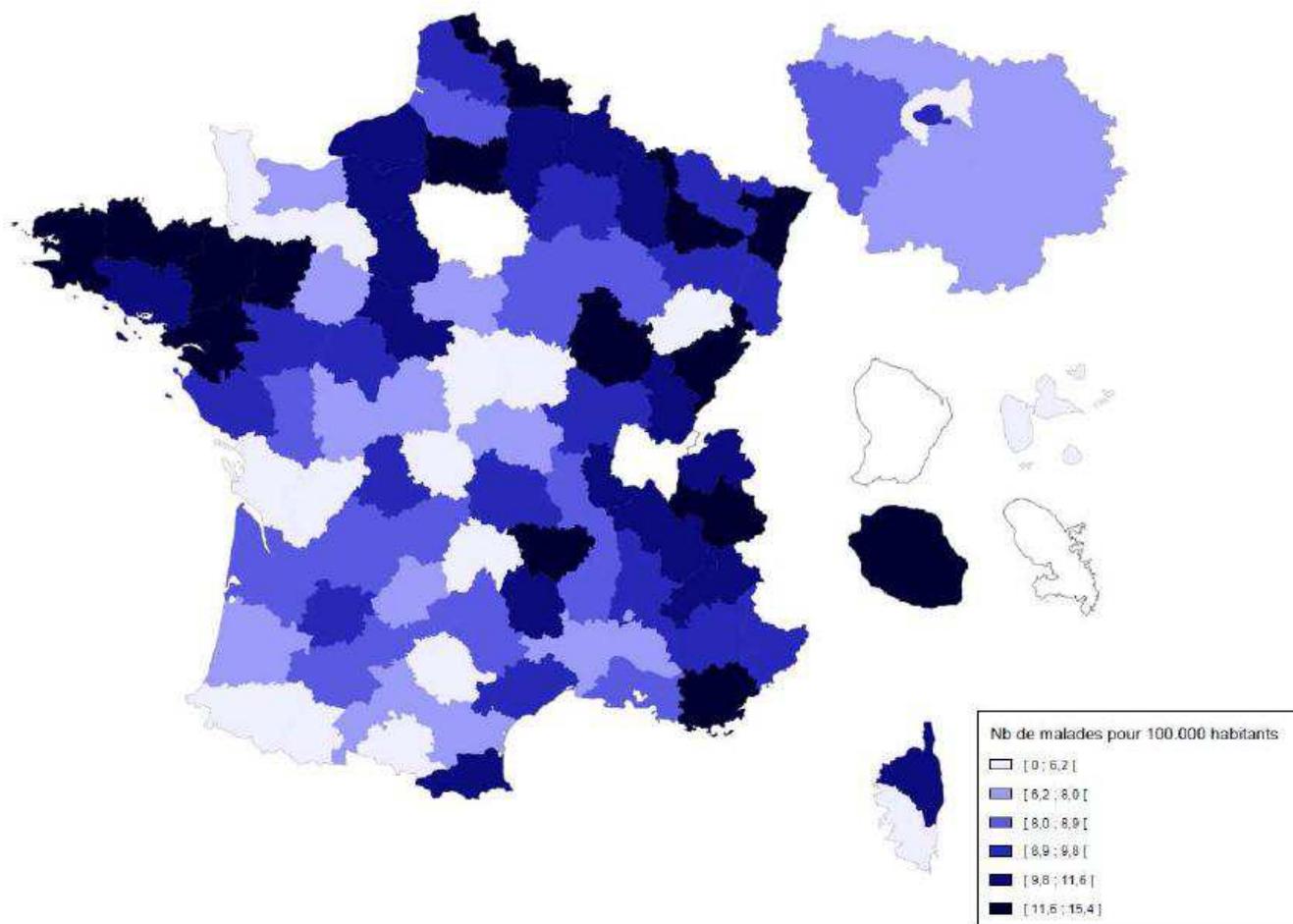


Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 1000 000 habitants) (7)

Comme on peut le voir sur la carte ci-dessus, la répartition géographique de la maladie n'est pas homogène sur le territoire français. En effet, on retrouve plus de malades dans la moitié nord et dans la moitié est du pays.

Cette disparité se remarque aussi dans les Dom Tom avec la Réunion qui est l'une des régions françaises les plus touchées.

III. LA PROTEINE CFTR

III.A. GENERALITES

La protéine CFTR fait partie de la famille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette) (8) et se comporte comme un canal ionique dont la fonction principale est le transport du chlore à travers les membranes des cellules épithéliales tapissant les poumons, le tube digestif (pancréas, intestin, vésicule biliaire), des organes génitaux et les glandes sudorales. La protéine est donc positionnée comme un régulateur du transport du sel (NaCl) et de l'eau à travers de nombreux épithéliums.

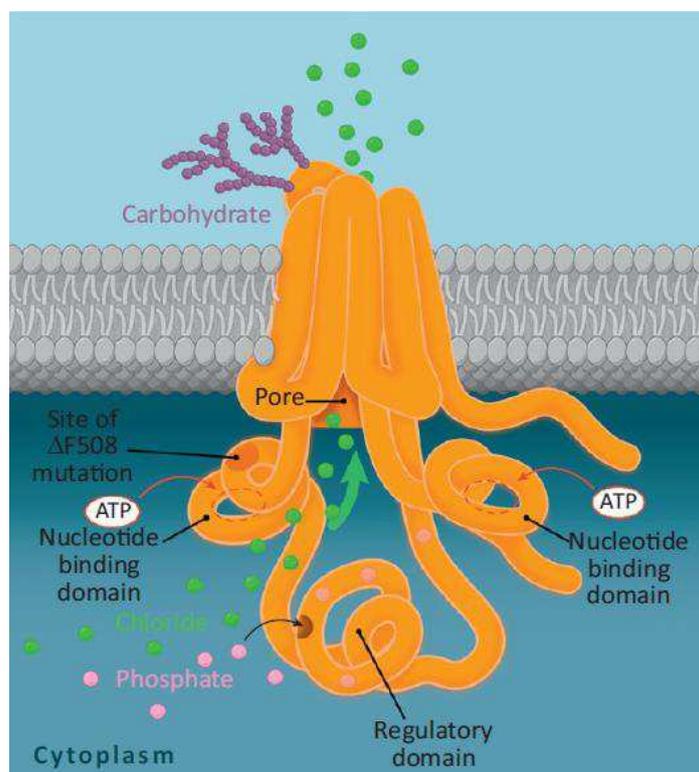


Figure 2 : Illustration de la protéine CFTR fonctionnelle (9)

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose elle est absente ou ne fonctionne pas correctement ce qui entraîne des anomalies du transport ionique telles qu'une diminution de l'excrétion de Cl^- et une majoration de l'absorption du sodium et de l'eau. Ces dysfonctions ont pour principale conséquence l'épaississement du mucus des voies respiratoires et digestives.

III.C. FONCTIONS

III.C.1) Canal chlorure

La protéine CFTR agit comme un canal ionique de faible conductance sélectif pour les anions. Elle laisse passer préférentiellement les ions Br^- puis les Cl^- suivis des I^- et pour finir les ions F^- (13).

Sous l'influence de la PhosphoKinase A (PKA), les résidus sérines du domaine régulateur peuvent être phosphorylés ce qui permet la fixation de l'ATP sur un NBD. La liaison de l'ATP induit une modification de la conformation de la protéine CFTR et l'ouverture de son pore. Ainsi les ions chlorure accompagnés de l'eau sortent de la cellule. Le prolongement de cette ouverture est possible grâce à la fixation d'une seconde molécule d'ATP sur l'autre NBD de la protéine CFTR et c'est l'hydrolyse de cette deuxième molécule d'ATP qui entraîne la fermeture du canal.

Il faut également savoir qu'au niveau des glandes sudoripares, les flux d'ions sont inversés. Chez les personnes non atteintes, les ions chlorure entrent dans la cellule, mais chez les patients atteints de mucoviscidose, les ions chlorure restent à l'extérieur de la cellule. Tout ceci explique pourquoi la concentration en chlore est élevée dans la sueur. Cette caractéristique est utilisée lors du test de la sueur pour le dépistage pour déterminer la concentration en ions chlorure dans la sueur.

III.D.2) Autres fonctions

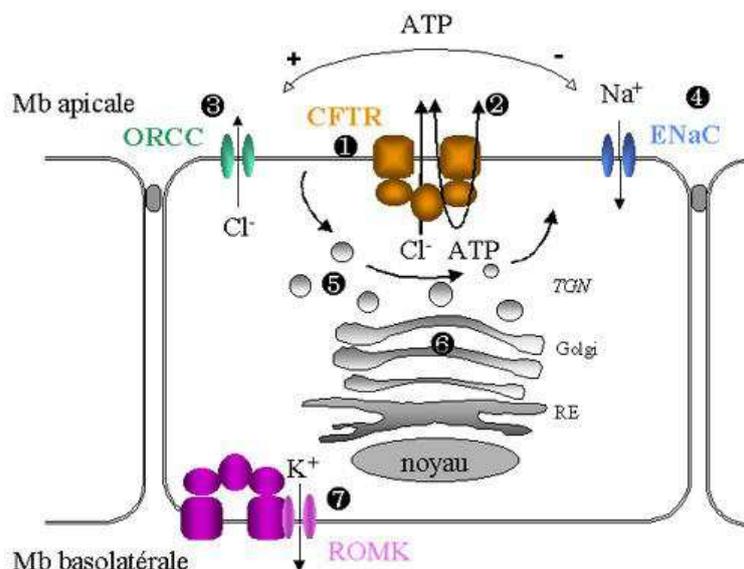


Figure 4 : La protéine CFTR, une protéine multifonctionnelle (11).

En plus d'être un canal chlore, la protéine CFTR présente d'autres fonctions :

- Elle active de façon indirecte l'ouverture du canal ORCC pour Outwardly Rectifying Chloride Channel qui permet la sortie d'ions chlorure des cellules épithéliales au niveau du pôle apical. La libération d'ATP intracellulaire par la protéine CFTR activée permettrait en effet l'activation des canaux ORCC par un mécanisme autocrine : l'ATP extrudé se fixerait sur un récepteur purinergique qui lui même activerait l'ouverture du canal ORCC. Ainsi, quand la protéine CFTR est inactive, cela majore le phénomène de rétention d'ions chlorure dans la cellule.
- Elle inhibe le canal sodique sensible à l'amiloride ou canal épithélial à sodium (ENaC), qui permet une entrée d'ions sodium dans la cellule épithéliale au niveau apical. Ainsi, chez les patients atteints de mucoviscidose, ENaC n'est plus inhibé et le sodium est absorbé en excès par la cellule tout comme l'eau, le mucus se retrouve alors déshydraté et épaissi.

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, le canal CFTR n'est pas fonctionnel ou absent donc les ions chlorure ne sont pas évacués des cellules épithéliales donc il y a également une rétention d'eau dans ces dernières.

Le fait que l'eau soit retenue dans les cellules épithéliales, le mucus se voit épaissi d'où les phénomènes d'obstruction observés dans les organes cibles.

IV. GENETIQUE

IV.A. GENE RESPONSABLE

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive due à la mutation du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) **(14)**. Depuis 1989 ce gène a été isolé, on sait qu'il contient 27 exons et qu'il se trouve sur le bras long du chromosome 7 et plus précisément en position 7q31 **(15)**.

On sait également que ce gène s'étend sur 230 kilo bases et qu'il code pour une protéine de 1480 acides aminés : la protéine CFTR qui est un canal chlorure **(16)**.

Le fait que la mucoviscidose soit une maladie génétique autosomique récessive nécessite que l'enfant soit porteur de 2 allèles mutés pour être atteint de la maladie et donc que les deux parents soient porteurs d'une mutation du gène.

Aussi, il ne faut pas oublier qu'il y a possibilité que le patient soit un hétérozygote composite. Ceci signifie qu'il présente 2 mutations différentes de la maladie. Il est certes hétérozygote mais il développera tout de même la maladie.

Ainsi, le risque pour un couple d'hétérozygotes pour le gène codant pour la protéine CFTR d'avoir un enfant atteint de la mucoviscidose suit le schéma suivant :

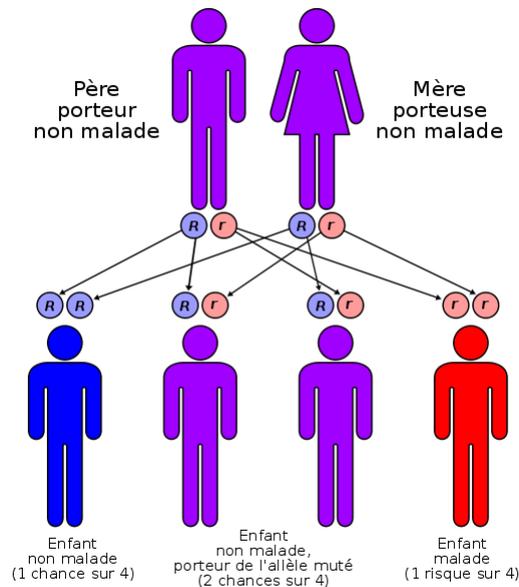


Figure 5 : Mode de transmission d'une maladie génétique récessive (15)

Ils auront donc :

- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant non malade et non porteur sain : homozygote pour le gène CFTR sauvage.
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant porteur sain du gène muté : hétérozygote.
- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant malade : homozygote pour le gène CFTR muté.

IV.B. LES MUTATIONS

IV.B.1) Généralités

Le tableau qui suit répertorie les principales mutations connues pour la maladie mais il ne faut pas oublier qu'il y en a plus de 1 800 répertoriées. $\Delta F508$ étant la plus fréquente, environ 87% des personnes atteintes de cette maladie présentent au moins une copie de cette mutation et 47% en ont 2 copies (16).

Mutation	Pourcentage de personnes avec 1 ou 2 copie(s) des mutations
$\Delta F508$	86,8
G542X	4,6
G551D	4,4
R117H	2,7
N1303K	2,5
W1282X	2,4
R553X	1,8
621+1G \rightarrow T	1,7
1717-1G \rightarrow T	1,6
3849+10kbC \rightarrow T	1,5
2789+5G \rightarrow A	1,3
3120+1G \rightarrow A	1,0

Tableau 2 : Principales mutations du gène CFTR (16).

L'identification et l'analyse de ces mutations est importante pour comprendre l'expression normale et anormale de la protéine CFTR et donc la physiopathologie de la maladie.

Les patients atteints de mucoviscidose devraient tous savoir de quelle(s) mutation(s) ils sont porteurs. Si jamais ce n'est pas le cas, ils peuvent se tourner vers leur CRCM pour en savoir plus.

IV.B.2) $\Delta F508$ ou la mutation la plus fréquente

La mutation $\Delta F508$ correspond à la perte d'un résidu phénylalanine (F) en position 508 de la protéine CFTR due à une délétion de 3 nucléotides (17).

On la retrouve plus fréquemment au nord (90%) qu'au sud (50%) de l'Europe (18).

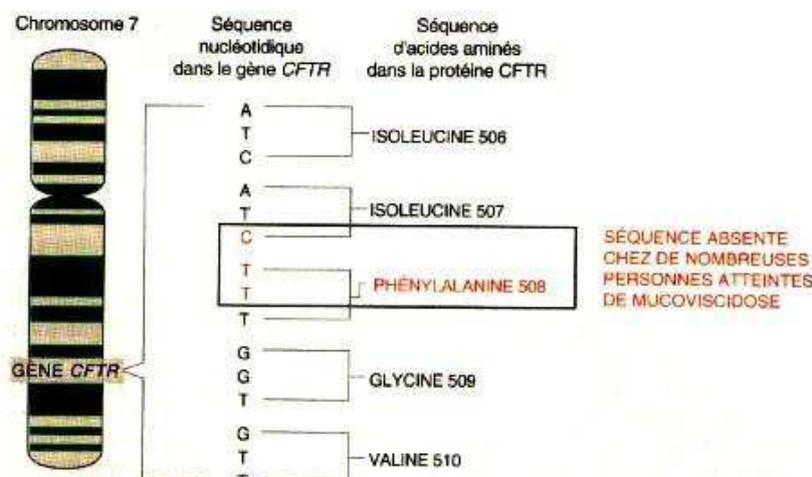


Figure 6 : Mutation $\Delta F508$ (17).

III.B.3) Différentes classes de mutations

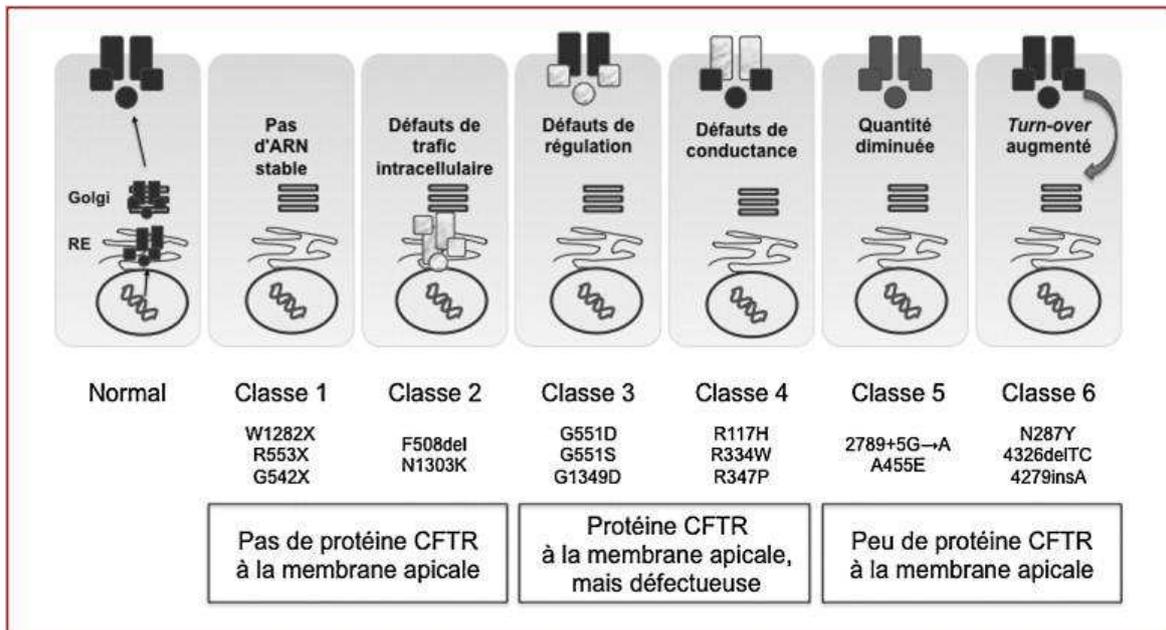


Figure 7 : Classes des mutations (19).

Il existe de très nombreuses mutations portant sur la maturation ou la structure de la protéine CFTR. Elles sont réparties en six classes selon le défaut qu'elles entraînent sur la maturation ou la structure de la protéine CFTR (19).

Classe 1 :

Les mutations de cette classe sont dues à des mutations faux-sens qui entraînent l'apparition d'un codon stop anormal dans la séquence ADN codant pour la protéine CFTR. Cela a pour conséquence la formation d'ARN messagers (ARN_m) instables, rapidement dégradés, et donc un arrêt de la synthèse de la protéine CFTR lors de la phase de traduction. Le gène est traduit en protéine tronquée, biologiquement inefficace et rapidement dégradée. Cette classe de mutations aboutit donc à une absence de protéine CFTR dans la cellule. Elles représentent 5 à 10 % des mutations de CFTR.

On y retrouve principalement les mutations : W1282X, R553X et G542X.

Classe 2 :

Cette classe comprend des mutations qui entraînent des anomalies du processus de maturation cellulaire, du trafic intracellulaire de la protéine ainsi qu'une dégradation prématurée. Elles provoquent donc un effet délétère sévère et une forte expression de la mucoviscidose chez les patients porteurs de ces mutations.

La mutation la plus fréquente, $\Delta F508$, (où la perte d'une phénylalanine en position 508 modifie la structure tridimensionnelle de la protéine ce qui empêche sa glycosylation et son transport vers la membrane des cellules épithéliales) appartient à cette classe. Les protéines anormales sont alors reconnues par les protéines chaperonnes du réticulum endoplasmique (= les calnexines), puis elles sont dégradées par la voie des protéasomes (8).

Dans cette classe se trouve aussi les mutations S549R et N1303K.

Classe 3 :

Les mutations de cette classe entraînent un défaut de régulation de la protéine CFTR. En effet, elle est exprimée au pôle apical des cellules épithéliales, mais la fonction canal est défectueuse du fait d'un défaut de régulation par une absence de fixation ou d'hydrolyse de l'ATP. Le canal chlorure ne peut alors plus s'ouvrir. Ces mutations ont donc un effet délétère sévère.

Ces mutations sont présentes sur au moins un allèle chez 5 à 6 % des patients dans le monde.

Les principales mutations sont G551D, G551S et G1349D.

Classe 4 :

Elle regroupe les mutations qui entraînent une expression de la protéine CFTR mais la protéine a un défaut de conductance donc elles diminuent le temps d'ouverture du canal ou modifient sa sélectivité aux ions, ainsi la conduction aux ions chlorure est altérée.

Ces mutations ont un effet délétère « modéré ».

R334W et R347H, par exemple, conservent environ 10% de conductance au chlore.

R347P transforme le canal multi-ionique en canal pauci-ionique. En effet, la protéine CFTR est un canal qui laisse passer différents anions (canal multi-ionique) comme vu précédemment mais R347P entraîne une diminution de la perméabilité du canal aux différents anions, il n'y en a que certains qui sont transportés (canal pauci-ionique).

R117H réduit de 70% le temps d'ouverture du canal CFTR et altère aussi la vitesse de passage des ions à travers le pore.

Classe 5 :

Les mutations de la classe 5 entraînent une protéine CFTR normale mais en quantité diminuée en raison d'un ARN instable.

Ces mutations ont un effet délétère modéré.

Elle contient les mutations 2789+5G→A et A455E.

Classe 6 :

Les mutations de la classe 6 entraînent une augmentation du turn-over de la protéine CFTR, en raison d'une protéine instable.

On y retrouve entre autre les mutations : N287Y, 4326delTC et 4279insA.

Certaines mutations peuvent appartenir à plusieurs classes et d'autres sont de classe inconnue. En théorie, la thérapeutique utilisée dépendra de la classe de chaque mutation identifiée chez un patient car elles entraînent différentes expressions phénotypiques **(19)**.

III.B.4) Corrélations génotype-phénotype

La diversité des manifestations et des évolutions de la maladie chez les patients pousse à se poser des questions sur les corrélations génotype-phénotype.

Ces dernières sont difficiles à établir car les mutations sont nombreuses et ont pour la majorité une fréquence bien inférieure à 1% et de ce fait, leurs associations sont très diverses **(8)**.

Les mutations des classes 4, 5 et 6 sont généralement associées à un phénotype clinique moins sévère que les mutations des classes 1, 2 ou 3. Ainsi on aura une plus forte expression de la maladie dans les trois premières classes que dans les trois dernières.

Les défauts possibles sur la protéine CFTR sont donc multiples. Selon les mutations, différentes étapes du trafic intracellulaire, de la maturation, de la régulation de CFTR ou la fonction canal sont défectueuses.

Il faut également savoir que certaines mutations peuvent appartenir à plusieurs classes. Ainsi, la mutation $\Delta F508$ présente un mauvais trafic intracellulaire mais elle a également un fonctionnement défectueux lorsqu'elle arrive à la membrane cellulaire. Elle appartient donc à la fois à la classe 2 et à la classe 3.

Enfin, dans certains cas, on ne sait pas encore les ranger dans une classe **(19)**.

Le génotype correspond à la combinaison de deux mutations et détermine une part du phénotype (20). De ce fait,

- La combinaison de **deux mutations dites sévères** se traduira par des cas de mucoviscidose classiques de l'enfant, avec une insuffisance pancréatique.
- La combinaison d'**une mutation « sévère »** et d'**une mutation « modérée »** donnera une forme modérée de mucoviscidose d'apparition plus tardive, avec conservation de la fonction pancréatique. Ces formes modérées de mucoviscidose concernent 15 à 20% des patients.
- La combinaison de **deux mutations « modérées »** peut être observée chez des patients adultes présentant une infertilité isolée par absence de canaux déférents, ou une atteinte à prédominance respiratoire ou pancréatique. Il arrive cependant que deux mutations à effet « modéré » entraînent une expression relativement sévère de la maladie au sein de l'organisme, ce phénomène serait dû à l'influence d'autres facteurs tels que les polymorphismes, changements sans conséquence apparente de la séquence génétique qui se retrouvent chez 1% de la population bien portante.

Ainsi, dans une étude de Kerem et al. il a été montré que sur 293 patients, 99% des homozygotes $\Delta F508$ ont une insuffisance pancréatique alors que 28% des patients hétérozygotes composites $\Delta F508/\text{non-}\Delta F508$ et 64% des patients $\text{non-}\Delta F508/\text{non-}\Delta F508$ ont une fonction pancréatique normale, ils sont dits suffisants pancréatiques. De plus, dans une autre étude de 235 patients, Johansen et al. observent que les homozygotes $\Delta F508$ sont diagnostiqués plus tôt et ont une insuffisance pancréatique.

Pour ce qui est de l'atteinte pulmonaire, la corrélation génotype – sévérité de l'atteinte pulmonaire est controversée. Johansen et al. ont montré une corrélation entre la sévérité de l'atteinte pulmonaire et l'homozygotie pour $\Delta F508$, tandis que Santis et al. ont montré que ces patients pouvaient avoir une forme grave ou modérée de la maladie (21).

V. PHYSIOPATHOLOGIE

La mucoviscidose est une maladie qui va toucher essentiellement des organes comportant un tissu épithélial :

Organes atteints	% de patients affectés
Appareil respiratoire	
- Polypes nasaux	6-20
- Sinusite chronique	90-100
- Bronchiolite, bronchite, bronchiectasie	100
Appareils gastrointestinal et hépato-biliaire	
- Insuffisance pancréatique	85
- Ileus méconial	10
- Syndrome d'occlusion intestinale distale	10-30
- Prolapsus rectal	20
- Pancréatite	5
- Lithiase vésiculaire	12
- Fibrose biliaire focale	20
- Fibrose biliaire multilobaire	5
Appareil endocrinien	
- Diabète	15
- Puberté différée	85
Appareil de la reproduction	
- Homme : azoospermie obstructive	98
- Femme : mucus cervical épais	> 95
Sueur	
- Chlorures > 60 mEq/L	98

Tableau 3 : Manifestations cliniques de la mucoviscidose (21)

V.A. ATTEINTE RESPIRATOIRE

V.A.1) Physiologie

POUMON NORMAL :

L'épithélium de surface des voies aériennes est recouvert d'une couche liquidienne constituée de deux phases : un « gel » qui repose sur une phase aqueuse qui est au contact des cils. Les particules inhalées microbiennes ou non se déposent sur ce « gel ». Par la suite le mucus est évacué par les cils de l'épithélium bronchique vers le larynx et est avalé en permanence à raison de 10 à 100mL par jour.

Si la phase aqueuse est trop faible, les cils sont bloqués dans le mucus et ne peuvent pas le faire remonter jusqu'au larynx. Si par contre la phase aqueuse est trop importante, les cils n'atteignent pas le mucus et ne peuvent pas l'évacuer non plus. Ces deux phases sont sous la

dépendance des transporteurs ENaC, CFTR et ORCC au niveau des cellules épithéliales, qui régulent les transports ioniques. (18)

POUMON MUCOVISCIDOSIQUE :

Chez une personne atteinte de mucoviscidose, le transporteur CFTR est déficient. Or cette protéine n'est pas seulement un canal chlore activé par l'AMPc, elle contrôle également l'activité des autres canaux et transporteurs d'ions présents au niveau des cellules épithéliales. En effet, la protéine CFTR permet l'activation via l'AMPc des canaux ORCC et l'inhibition des canaux ENaC. Ainsi, plutôt que d'excréter le chlore, le sel et l'eau à leur surface pour hydrater le mucus, les cellules épithéliales les absorbent. Il en résulte que le mucus est bien plus épais qu'à la normale et la clairance mucociliaire est alors altérée. Ceci a pour conséquence une stagnation du mucus au niveau des poumons et donc des infections broncho-pulmonaires. (18)

V.A.2) Symptomatologie (23)

L'atteinte pulmonaire concerne 90 à 100% des patients atteints de mucoviscidose et conditionne presque toujours l'évolution de la maladie.

A la naissance, les poumons semblent pourtant normaux et au départ, les symptômes sont assez banals.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, la protéine CFTR est déficiente ou absente donc le mucus déshydraté et épaissi s'accumule dans le tractus pulmonaire. Ainsi le premier symptôme est l'encombrement pulmonaire.

Puis, viennent vite les infections broncho-pulmonaires dues à la contamination du mucus des voies aériennes.

L'infection des poumons entraîne une inflammation. Lors d'une étude de prélèvements de lavage broncho-alvéolaire et d'expectoration, il a été mis en évidence l'importance de la réaction inflammatoire locale dans la mucoviscidose. Cette inflammation contribue d'abord à la destruction des parois bronchiques puis les lésions s'étendent à l'ensemble des poumons. L'inflammation est strictement localisée au poumon et n'entraîne pas de perturbations des défenses systémiques.

Ce sont principalement les lobes supérieurs qui sont touchés et dans les formes avancées, l'oxygénation du sang est fortement compromise. Il y a alors vasoconstriction artérielle pulmonaire et des modifications irréversibles des parois des vaisseaux pulmonaires s'ensuivent. Le fonctionnement du cœur droit se voit alors entravé.

Dans la majorité des cas, l'atteinte pulmonaire est précoce. Elle se met en place dès les premiers mois de la vie. Cependant, ces manifestations sont variables d'un patient à l'autre, souvent, assez peu spectaculaires et peu spécifiques au départ.

La toux reste le symptôme principal. Elle peut initialement être intermittente, rythmée par les infections virales, si banales et inévitables chez les jeunes enfants, en particulier lorsqu'ils fréquentent une crèche. Mais elle finit par persister entre les épisodes. Cette tendance à la chronicité est évocatrice, et cela d'autant plus lorsqu'il y a des signes associés suggestifs tels que des selles grasses et diarrhéiques, une prise de poids laborieuse.

Si le diagnostic n'est pas posé rapidement, la toux va progresser, de manière souvent imperceptible, insidieuse. Elle va devenir de plus en plus grasse, surtout le matin, productive chez l'enfant plus âgé. Si au contraire le diagnostic est précoce, un traitement adéquat pourra être mis en place pour repousser le plus possible l'installation d'une toux réellement chronique. Ce point constitue un objectif de la prise en charge. Y compris chez le nourrisson, il arrive que la toux soit au contraire spectaculaire, coqueluchoïde, parfois même émétisante.

La survenue d'épisodes récidivants d'infection des voies respiratoires inférieures est fréquente. Chez environ un nourrisson sur deux, ces épisodes peuvent s'accompagner de signes d'hyper-réactivité bronchique. Il n'est pas rare qu'un diagnostic d'asthme ait seulement et trop longtemps été retenu. Une bronchiolite sévère (imposant parfois une ventilation assistée temporaire) ou un tableau de bronchiolite traînante sont d'autres symptômes retrouvés dans la mucoviscidose.

L'évolution peut être très variable d'un patient à l'autre. Elle est souvent sournoise et silencieuse.

Elle peut être ponctuée d'épisodes d'exacerbation des symptômes respiratoires, souvent déclenchés par une infection au départ virale ou par des mycoplasmes. Un contexte fébrile n'est pas toujours noté. La définition de ces épisodes qui imposent une consultation et une prise en charge sans délai reste délicate. Certains éléments paracliniques essentiels sont pris en compte (apparition éventuelle de lésions radiologiques, données biologiques et bactériologiques, altération significative des paramètres fonctionnels). Sur le plan clinique, on observe le plus souvent la majoration de la toux devenue plus productive et parfois nocturne ainsi qu'une diminution de l'appétit avec un retentissement rapide sur le poids. L'aspect des expectorations peut se modifier et la tolérance à l'effort être affectée. Ces épisodes sont susceptibles de survenir chez tous les patients. Globalement, leur incidence va croissant avec la progression de la maladie.

Dans la mucoviscidose, l'atteinte respiratoire peut influencer l'évolution de la taille et surtout celle du poids. Ces données font l'objet d'un suivi attentif. Un hippocratisme digital est également noté chez la plupart des enfants dès l'âge de 6 ans. Ce signe correspond à des doigts en forme de baguette de tambour et n'est pas spécifique. De plus, la présence de polypes nasaux n'est pas rare.

L'auscultation pulmonaire peut être normale, révéler la présence de râles, ou plaider en faveur de l'existence d'une complication telle qu'un pneumothorax par exemple. D'aucune manière, la normalité de l'auscultation ne suffit à rassurer : elle n'exclut pas une atteinte significative de la fonction respiratoire et le diagnostic futur de la mucoviscidose.

Chez un sujet sain, l'inflammation est déclenchée en réponse à une infection alors que chez les patients atteints de mucoviscidose, cet état inflammatoire est retrouvé très précocement dans leurs voies respiratoires, alors que les résultats des prélèvements microbiologiques sont négatifs. Ainsi la réponse inflammatoire se mettrait en place en l'absence de microorganismes ou autres agents pathogènes, ou serait déclenchée par de très faibles quantités de microorganismes.

L'excessivité de l'inflammation locale est due à un déséquilibre de la balance pro-inflammatoires/anti-inflammatoire, avec une accumulation de molécules pro-inflammatoires dans le poumon alors que les molécules anti-inflammatoires telles que l'interleukine 10 sont retrouvées en très faibles quantités dans les prélèvements broncho-pulmonaires.

De plus, la réaction inflammatoire favorise la destruction progressive du tractus respiratoire, par les polynucléaires neutrophiles qui libèrent des enzymes lysosomales en quantité massive, ce qui mène à la destruction du revêtement épithélial.

Les macrophages, eux, se retrouvent débordés et incapables d'éliminer ou de neutraliser les microorganismes ou résidus toxiques. C'est un cercle vicieux. (22)

Toutes ces manifestations altèrent la fonction des échanges gazeux qu'exercent les poumons. Et c'est ainsi que les atteintes pulmonaires trop avancées sont la première cause de décès chez les patients atteints de mucoviscidose.

V.A.3) Principaux microorganismes impliqués

Les infections broncho-pulmonaires représentent un problème majeur pour le patient atteint de mucoviscidose. En effet, elles sont pratiquement constantes et caractérisées par des exacerbations aiguës intercurrentes ayant pour conséquence une détérioration progressive et irréversible des fonctions respiratoires.

Les principaux microorganismes retrouvés sont **(18)** :

- Staphylococcus aureus
- Haemophilus influenzae
- Pseudomonas aeruginosa
- Burkholderia (Pseudomonas) cepacia
- Autres tels que mycobactéries, Legionella pneumophila, bactéries anaérobies, agents fongiques et virus.

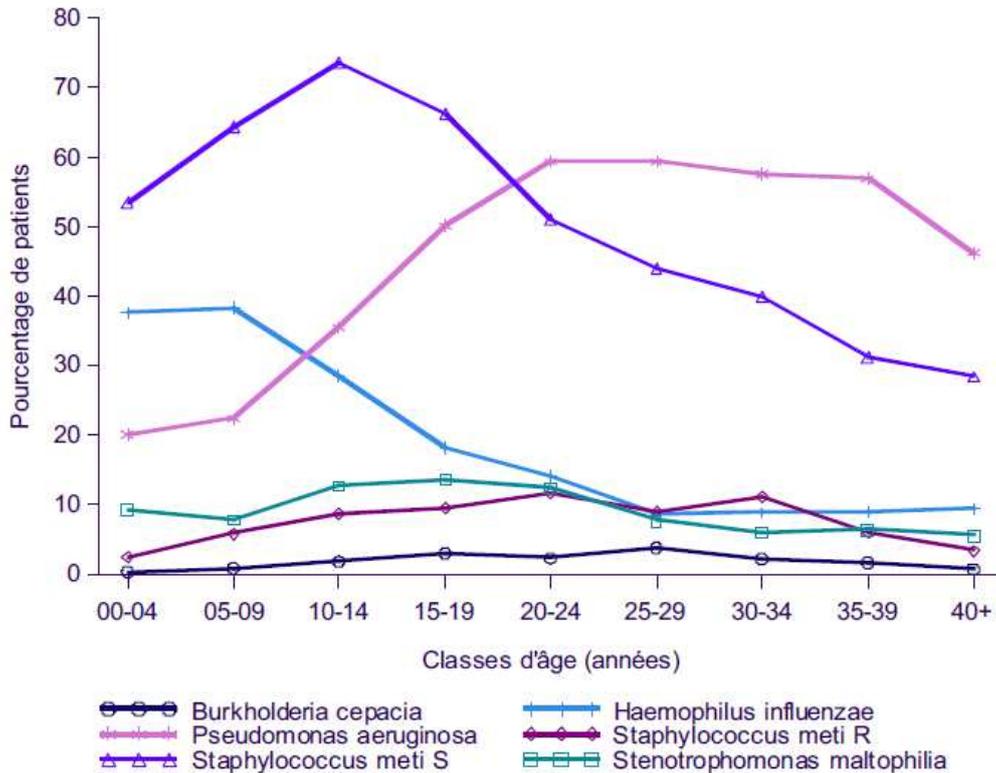


Figure 7 : Les principales bactéries cliniquement importantes par classes d'âge, en 2012 (7)

STAPHYLOCOCCUS AUREUS :

Il a été la première bactérie reconnue comme responsable d'infections broncho-pulmonaires chez les jeunes patients et était la première cause de mortalité avant que les antibiotiques n'existent. Actuellement il est le deuxième germe le plus fréquent retrouvé chez les moins de 10 ans.

C'est une bactérie commensale, retrouvée sur la peau, les voies respiratoires ainsi que le tube digestif. On la retrouve également dans l'environnement.

Aujourd'hui, il reste sensible à de nombreux antibiotiques et la prévalence des souches métricilline résistantes apparaît faible dans la maladie.

Il reste sensible à de nombreux antibiotiques tels que l'oxacilline, le cotrimoxazole, l'acide fusidique et les synergistines et pour ce qui est des souches méticilline résistantes, on utilisera les synergistines ou les glycopeptides tels que la vancomycine ou la teicoplanine.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE :

Haemophilus influenzae est l'un des agents pathogènes les plus fréquents chez les enfants en bas âge.

20% des souches sont productrices de β -lactamases mais restent sensibles à l'association amoxicilline – acide clavulanique et leur éradication est aisée.

Contrairement à certains germes, elle est rarement responsable de colonisation chronique.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA : (24)

La primo infection à *Pseudomonas aeruginosa* intervient en moyenne entre 8 et 10 ans. Il n'est pourtant pas rare de la découvrir dès les premiers mois de la vie. Sa précocité ne présente pas nécessairement une valeur péjorative.

Cette colonisation est pratiquement inévitable car 95% des patients en phase terminale sont contaminées par *Pseudomonas aeruginosa*. D'autant plus par le fait qu'elle provient de l'environnement domestique des patients.

Elle se développe sous forme de micro colonies entourées d'exo-polysaccharides formant une large matrice qui unit les bactéries entre elles et aux structures pulmonaires contaminées.

Il semble désormais acquis que les toxines et enzymes libérées par cette bactérie ne contribuent aux lésions pulmonaires que lors des premiers mois de l'infection. Leur effet délétère est d'autant plus marqué que ces facteurs de virulence sont retrouvés à des concentrations élevées au niveau de l'épithélium. Plus tard dans l'infection, le système immunitaire s'adapte et les protéases bactériennes ne sont plus détectables dans les sécrétions bronchiques. Les lésions inflammatoires bronchiques qui continuent à se mettre en place seraient alors dues à des complexes immuns in situ qui activent la voie du complément.

BURKHOLDERIA (PSEUDOMONAS) CEPACIA :

Il est considéré comme un pathogène opportuniste à l'origine d'infections nosocomiales. Ce sont des maladies qui se déclarent 48h après le début d'une hospitalisation.

Il présente un haut niveau de transmissibilité que ce soit de patient à patient directement ou depuis l'environnement.

L'importance des infections par *Burkholderia cepacia* est variable selon les patients et les souches. On retrouvera aussi bien de simples portages chroniques et des infections graves pouvant être fatales en quelques semaines.

Cet agent pathogène présente une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques tels que les carboxypénicillines, les aminosides. Généralement, pour traiter une infection à *Burkholderia cepacia*, on utilisera des β -lactamines (piperacilline + tazocilline, ceftazidime ou l'imipenem) qui ne sont cependant pas bactéricides, on leur préfère souvent les fluoroquinolones comme la ciprofloxacine qui présente une meilleure activité. Malheureusement *Burkholderia cepacia* acquiert des résistances multiples à tous ces traitements.

Des études in vitro ont été faites avec les associations synergiques : imipenem + rifampicine + ciprofloxacine ou imipenem + rifampicine + tobramycine.

AUTRES MICROORGANISMES :

D'autres microorganismes peuvent être retrouvés dans les expectorations des patients sans qu'ils ne soient véritablement colonisés de façon chronique.

- **Mycobactéries :** Elles sont retrouvées chez des patients atteints de tuberculose, chez les patients ayant subi une transplantation cœur-poumon. Dans certains cas elles seraient impliquées dans la détérioration pulmonaire.
- **Legionella pneumophila :** C'est un germe qui peut être responsable d'exacerbations d'infections pulmonaires.

- **Agents fongiques :** Le principal agent fongique retrouvé au niveau pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose est *Aspergillus fumigatus* responsable d'aspergilloses bronchopulmonaires allergiques. Il est généralement retrouvé chez l'adulte et les enfants les plus âgés. On retrouve également fréquemment *Candida albicans* chez les patients traités par antibiotiques cependant son rôle pathogène est difficile à préciser.
- **Virus :** Leur rôle dans l'évolution pulmonaire reste mal précisé. Classiquement, l'infection virale facilite l'infection bactérienne notamment en altérant la fonction ciliaire. Les principaux virus retrouvés sont influenzae, parainfluenzae et le Virus Respiratoire Syncytial (VRS).

V.A.4) Examens cliniques

Ils sont indispensables pour le suivi et l'appréciation de l'évolution de la maladie, dont découlent les propositions thérapeutiques. Certains d'entre eux sont pratiqués de manière systématique, à intervalles réguliers (23).

C'est le cas :

- De la spirométrie à chaque consultation dès l'âge 5 ans,
- Du contrôle de l'image radiologique pulmonaire (au moins une fois par an, plus souvent si nécessaire),
- Des cultures de sécrétions respiratoires qui sont faites au moins quatre fois par an et en cas d'exacerbation des symptômes.

- L'exploration fonctionnelle respiratoire ou spirométrie :

Elle est très importante car l'anamnèse est peu fiable pour détecter une évolution significativement défavorable de la maladie, demandant une adaptation du traitement. Elle permet en outre de documenter objectivement l'évolution pulmonaire au long cours et l'efficacité de mesures thérapeutiques.

L'examen le plus accessible est la mesure du DEMM (Débit Expiratoire Maximal pour la portion Moyenne de la capacité vitale). Mais cet indice est moins reproductible que d'autres paramètres spirométriques comme le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde). Parmi les paramètres auxquels donnent accès la spirométrie et la courbe débit-volume, c'est le VEMS qui constitue le point de repère le plus précieux. Ainsi, sa diminution d'au moins 10 % par rapport aux valeurs récentes constitue l'un des critères de diagnostic d'exacerbation respiratoire.

Dans l'exploration fonctionnelle respiratoire, on retrouve également l'oxymétrie pulsée. Elle permet une mesure indolore et rapide de la saturation transcutanée en oxygène. En présence d'une obstruction modérée ou sévère des voies aériennes, cette mesure peut faire partie des contrôles systématiques. Elle s'impose en cas d'exacerbation des symptômes respiratoires et est très importante pour la surveillance de patients en difficulté, qu'ils aient ou non clairement besoin de l'administration de suppléments d'oxygène. Une valeur en état stable inférieure à 92 % et/ou la présence de plaintes suggestives amènent à rechercher une désaturation nocturne significative, par un enregistrement prolongé durant le sommeil. La technique est aussi utilisée au cours d'efforts, pour s'assurer que ceux-ci n'entraînent pas de désaturation dangereuse. La détermination des gaz du sang artériel est nécessaire lorsque l'indication d'une oxygénothérapie continue reste à préciser, ou si une évolution vers l'insuffisance respiratoire est suspectée.

La tolérance à l'effort est évaluée simplement par un test de marche de 6 minutes avec mesure de la saturation. Les épreuves d'effort maximales sur tapis roulant ou vélo peuvent aider à personnaliser un programme d'entraînement.

- L'évaluation radiologique de l'atteinte pulmonaire :

Les clichés simples du thorax ne nécessitent plus aujourd'hui qu'une irradiation minimale. Ils sont donc vérifiés annuellement et lorsque l'évolution semble problématique, lors des phases d'exacerbation ou à l'occasion de complications de la maladie. Ils constituent un élément objectif d'évaluation et présentent un intérêt particulier en cas de doute chez le jeune enfant, incapable de pratiquer une spirométrie.

Les lésions initiales sont un épaississement des parois bronchiques et des signes de distension thoracique. La présence d'impactions mucoïdes est plus spécifique (petites images nodulaires, observables jusqu'en périphérie et correspondant à la présence de sécrétions dans une bronche dilatée). Avec la progression de la maladie peuvent apparaître des zones d'atélectasie (affaissement localisé, plus ou moins étendu, d'alvéoles pulmonaires, par privation de ce flux aérien alors que le flux sanguin est normal), des images de bronchectasies étendues (dilatation irréversible d'une bronche ou d'un segment de bronche), des condensations parenchymateuses (remplacement complet de l'air alvéolaire par une autre substance). Divers systèmes de scores ont été proposés pour quantifier les anomalies observées. Ils sont surtout utiles en recherche, aidant à préciser l'atteinte respiratoire d'un groupe étudié.

La tomographie thoracique est plus coûteuse et entraîne une irradiation plus importante que les simples radiographies. De plus, elle nécessite souvent une sédation chez le jeune enfant. Pour ces raisons, elle n'est pas un examen proposé systématiquement, même si les renseignements qu'elle fournit sont plus précis que ceux des clichés simples. Ses indications sont électives (bilan avant une éventuelle résection pulmonaire localisée ou une transplantation ...).

- Evaluation microbiologique :

L'infection des voies aériennes joue un rôle important dans la progression de l'atteinte pulmonaire, que ce soit par le biais de la virulence des germes ou par celui de la réaction inflammatoire de l'hôte qu'induit leur présence et qui peut elle-même se révéler délétère pour le tractus pulmonaire.

Les prélèvements sont réalisés à chaque consultation et lors des poussées aiguës d'infections. Il s'agit si possible d'expectorations. A défaut, sont le plus souvent utilisés un frottis pharyngé ou le produit d'une aspiration pharyngée pratiqués à l'issue d'une séance de kinésithérapie.

Il s'agit de rechercher avec les milieux et protocoles d'identification adéquats tous les agents pathogènes significatifs dans cette affection. La sensibilité des souches isolées aux principaux antibiotiques est ensuite testée pour mettre en place un traitement adéquat.

Souvent, les bactéries sont retrouvées dans un ordre chronologique : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* puis *Pseudomonas aeruginosa*.

Lorsqu'un *Pseudomonas aeruginosa* est mis en évidence, il peut être intéressant que soit précisé son éventuel caractère mucoïde.

Burkholderia cepacia est particulièrement redouté. L'identification de ce germe est délicate et requiert une confirmation par un laboratoire expert.

Des parasitoses comme *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus* sont souvent présentes au niveau des sécrétions respiratoires. A l'exception d'*Aspergillus fumigatus* et du tableau d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique qui complique l'évolution de 5 à 10 % des patients, les parasitoses n'entraînent, le plus souvent, pas de conséquences cliniques significatives. La situation peut être différente chez les patients transplantés.

V.B. ATTEINTE DU TUBE DIGESTIF

V.B.1) Physiologie

CHEZ UNE PERSONNE SAINNE :

On retrouve la protéine CFTR au niveau du pôle apical des cellules épithéliales du tube digestif. Elle permet le transport des ions chlorure et bicarbonate et participe ainsi à l'équilibre hydro-électrolytique des différentes sécrétions digestives.

CHEZ UNE PERSONNE MALADE :

La protéine CFTR est absente ou non fonctionnelle, et ne permet pas le passage des ions chlorure et bicarbonate dans les canaux excréteurs biliaires, hépatiques et pancréatiques. Ainsi les sécrétions deviennent trop visqueuses (comme c'est le cas au niveau de poumons) et obstruent les canaux précédemment cités. Ceci peut conduire à la destruction des tissus en amont.

V.B.2) Symptomatology (18, 21 et 23)

V.B.2)a) Tube digestif

La plupart des patients atteints de mucoviscidose présentent des symptômes digestifs. Ceux-ci peuvent trouver leur origine au niveau du pancréas, du tube digestif, du foie et/ou des voies biliaires ou résulter d'autres pathologies parfois associées.

Les symptômes les plus communs sont la conséquence directe d'une insuffisance pancréatique exocrine, présente chez 85-90 % des patients. Ils peuvent être spectaculaires. Le traitement actuel se révèle très efficace sur ce plan.

A l'exception des poussées de pancréatite aiguë, qui supposent la préservation partielle de la fonction exocrine du pancréas, et du Reflux Gastro-Œsophagien (RGO), les complications concernent surtout, et souvent presque exclusivement, les patients insuffisants pancréatiques.

L'atteinte hépatique mérite une attention particulière, notamment parce que dans 1,5% des cas, les complications de sa forme la plus sévère, la cirrhose multi-lobulaire, peuvent être directement à l'origine du décès.

- **Manifestations pancréatiques :**

Normalement, le pancréas assure deux fonctions :

- Une sécrétion endocrine, incluant celle de l'insuline. Les cellules impliquées n'expriment pas la protéine CFTR et en dépit d'une fibrose précoce et marquée de l'organe, cette sécrétion reste longtemps fonctionnelle chez la plupart des patients
- Une sécrétion exocrine qui elle est affectée par la fonction de la protéine CFTR. Elle inclut celle d'enzymes indispensables à la digestion des graisses (lipases), de l'amidon ou des sucres à chaîne longue (amylases), des protéines (protéases). Une malabsorption des aliments n'est observée que lorsque cette activité enzymatique est fortement affaiblie, soit environ inférieure de 1 à 2 % de la normale.

A la naissance, ce n'est pas le cas chez environ 15 % des patients, les suffisants pancréatiques, mais certains d'entre eux évolueront quand même plus tard vers une insuffisance pancréatique exocrine.

Il faut tout de même savoir que le pancréas n'est pas la seule source d'enzymes du tube digestif, il y a aussi celles retrouvées dans la salive (amylase salivaire) et celles retrouvées dans l'estomac (lipase gastrique).

L'atteinte du pancréas exocrine est précoce et très fréquente. Les lésions sont présentes dès la naissance. Déshydratées, appauvries en bicarbonates ainsi qu'en enzymes, les sécrétions pancréatiques sont plus épaisses que la normale. Elles provoquent une obstruction canalaire en amont de laquelle prend place une dilatation et se constitue une fibrose cicatricielle d'où le nom initialement donné à la mucoviscidose : fibrose kystique du pancréas. L'échographie abdominale traduit souvent dès la naissance la présence de ces anomalies : le pancréas apparaît habituellement de petite taille et hyperéchogène car il est fibrosé.

La présence ou non d'une insuffisance pancréatique exocrine est largement conditionnée par des facteurs génétiques. Elle est ainsi observée chez 99 % des patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$, 72 % des patients hétérozygotes pour cette mutation, 36 % seulement de ceux qui ne la présentent pas. Plus fondamentalement, elle apparaît épargner la plupart des patients porteurs d'au moins une mutation de classe 4 ou 5, même si certaines de ces mutations peuvent être associées à un statut suffisant pancréatique comme à un statut insuffisant pancréatique.

○ **Insuffisance pancréatique :**

La fréquence de cette atteinte pancréatique est estimée à 85% chez les patients mucoviscidosiques. C'est un des symptômes majeurs de la maladie.

Dès la vie in-utéro, il y a formation de bouchons muqueux au niveau des canaux pancréatiques ce qui conduit à une obstruction des canaux proximaux et à des lésions du tissu pancréatique puis transformation graisseuse du pancréas.

La formation de ces bouchons est due à une déshydratation du mucus. En effet, il y a diminution des échanges chlore / bicarbonate au pôle apical des cellules ce qui rend les sécrétions pancréatiques faiblement alcalinisées et anormalement déshydratées. Avec le temps, on observe un déficit sécrétoire des enzymes pancréatiques.

Chez un sujet sain, le pancréas sécrète des enzymes pancréatiques nécessaires à la digestion. Or chez un sujet atteint de mucoviscidose, on observe une insuffisance pancréatique, ce qui provoque des problèmes d'assimilation des lipides. Ainsi, il y a malabsorption des aliments (préférentiellement liposolubles) lors de la digestion, engendrant des carences alimentaires et un retard de croissance.

Typiquement, chez l'enfant mucoviscidosique, on notera, une croissance pondérale médiocre malgré un appétit vorace, des douleurs abdominales, des selles graisseuses et abondantes. Ceci peut aboutir à un état de malnutrition.

Sur le plan clinique, deux grands types de manifestations sont à mettre en avant :

- **Anomalies des selles :** Typiquement, les selles sont diarrhéiques, grasses et particulièrement malodorantes. Parfois spectaculaires, ces anomalies peuvent ne pas être reconnues par des parents qui manquent de points de comparaison lorsque c'est leur premier enfant.
- **Signes de malnutrition :** La faible assimilation des aliments a des conséquences sur la croissance pondérale de l'enfant, même si celui-ci essaie souvent de la compenser par un appétit vorace. Une pâleur et parfois des œdèmes peuvent accompagner la malnutrition. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont peu absorbées et leur déficit peut se traduire par des symptômes spécifiques rarement notés au moment du diagnostic :
 - . défaut de vision dans l'obscurité (Vit.A),
 - . une mauvaise minéralisation des os (Vit.D),
 - . des symptômes neuromusculaires (Vit.E),
 - . des problèmes de coagulation (Vit.K) surtout observés en cas d'atteinte hépatique associée.

Les vitamines A et E sont des facteurs antioxydants dont la carence peut théoriquement nuire à l'immunité cellulaire et donc interférer avec la défense des poumons contre les infections. Pour éviter un déficit de ces vitamines, des suppléments alimentaires sont proposés quotidiennement (vitamines A, D, E) et dans certaines circonstances (vitamine K)

La suffisance pancréatique est observée chez environ 15% des patients, cependant un patient initialement suffisant pancréatique peut au cours de sa vie devenir insuffisant pancréatique et donc justifier la prise d'extraits pancréatiques.

Pour établir un diagnostic, on dose l'élastase 1 dans les selles. Elle est supérieure à 400 μ g/g de selles chez les suffisants pancréatiques et inférieure à 30 μ g/g de selles chez les insuffisants pancréatiques. Ce dosage n'est pas influencé par une éventuelle prise d'enzymes concomitante.

L'existence d'une malabsorption des graisses peut être documentée par la mise en évidence de leur présence en excès au niveau des selles. On recherche alors une stéatorrhée par dosage de l'acide stéatocrite. Ou idéalement, on fera le dosage des graisses sur une collecte de selles de 72h. Ce dernier examen est encombrant mais bien plus précis. Son interprétation optimale suppose une évaluation de l'apport alimentaire en graisses pendant la récolte des selles. Normalement, moins de 7 % des graisses ingérées ne sont pas absorbées. En l'absence de traitement, cette proportion est souvent de l'ordre de 40 % chez les patients insuffisants pancréatiques, elle peut aller jusqu'à 80 %.

Pour mettre en évidence qu'une insuffisance pancréatique est à l'origine de cette malabsorption, on peut faire un test spécifique au cours duquel est étudiée la réponse du pancréas exocrine à une stimulation hormonale (test à la sécrétine). Cependant, il est coûteux, invasif et complexe, donc rarement pratiqué.

D'autres tests sont parfois utilisés. Les anomalies de certains dosages sanguins peuvent traduire les conséquences de la malnutrition (anémie associée, hypo-protéïnémie...) et confirmer la malabsorption des vitamines liposolubles.

- **Pancréatite** :

C'est la complication de l'insuffisance pancréatique. Elle se présente sous forme de poussées chez les malades qui conservent une activité pancréatique résiduelle. Elles se traduisent typiquement par des douleurs épigastriques irradiant dans le dos, accompagnées de nausées et/ou de vomissements. Une élévation des taux d'enzymes pancréatiques (lipases) au niveau du sang et des urines est recherchée. Le traitement est symptomatique.

- **Manifestations intestinales :**

Comme évoqué plus haut, l'insuffisance pancréatique exocrine est étroitement associée à la survenue de la plupart des manifestations reprises ici (reflux gastro-œsophagien mis à part), au point qu'elles pourraient en être considérées comme des complications. Néanmoins, des facteurs intestinaux propres jouent un rôle.

La protéine CFTR est exprimée au pôle apical de toutes les cellules du tractus digestif, des glandes salivaires au colon. Les sécrétions intestinales et le mucus sont plus épais, visqueux. La perméabilité intestinale est modifiée, notamment en ce qui concerne les acides gras essentiels, et ce y compris chez les patients suffisants pancréatiques.

Globalement, le transit est ralenti.

Le méconium des nouveau-nés est anormal. Pauvre en eau et en sel, il contient trop de mucus sécrété par les cellules intestinales et de protéines non digérées (dont l'albumine). Il est trop épais. Les conséquences de ces anomalies peuvent aller du simple retard d'émission à des tableaux parfois sévères d'occlusion intestinale.

- **Ileus méconial** :

L'iléus méconial est la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose, présent chez 10 à 15% des nouveau-nés. Il peut exister in utero mais se manifeste le plus souvent dans les 48h suivant la naissance. Il s'agit d'un tableau d'obstruction digestive néonatale, avec ballonnement abdominal, vomissements bilieux, absence d'évacuation du méconium.

C'est au niveau de l'iléon terminal qu'un méconium trop épais fait obstacle. Presque spécifique de la mucoviscidose chez un nouveau-né à terme, l'iléus méconial est l'occasion du diagnostic de la maladie dans environ 15 % des cas. A de rares exceptions près, il ne s'observe que chez les patients insuffisants pancréatiques.

Il peut très bien survenir en l'absence d'insuffisance pancréatique.

L'intestin grêle, dilaté en amont de l'obstruction peut aller jusqu'à se perforer et donner suite à une péritonite.

Pour les formes les moins compliquées, on fait un lavement hypertonique sous contrôle radiographique. Une surveillance hydro-électrolytique est impérative car les lavements hypertoniques entraînent une déshydratation.

○ **Syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID) :**

Le syndrome d'obstruction intestinale distal (SOID) est un équivalent de l'iléus méconial tardif. Il comprend des symptômes cliniques dus à une obstruction partielle ou complète de l'intestin à distance de la période néonatale. Jusqu'à 40% des patients souffrent de ces épisodes.

Les principaux symptômes sont les douleurs abdominales répétées avec distension abdominale, ballonnements abdominaux, constipation et anorexie liée à une inappétence voire des nausées ou des vomissements. Il est fréquent qu'une masse soit palpable au niveau de la fosse iliaque droite.

Le SOID doit toujours être envisagé dans le diagnostic différentiel des douleurs abdominales d'un patient atteint de mucoviscidose. L'anamnèse et la clinique suggèrent habituellement le diagnostic. Un cliché sans préparation de l'abdomen, en position debout, révèle dans la région impliquée un aspect granité, évocateur, d'un tube digestif encombré.

Une déshydratation relative, un récent changement d'habitudes alimentaires (voyages ...) et surtout une prise inadéquate d'enzymes peuvent favoriser cette complication.

○ **La constipation :**

La constipation est fréquemment observée qu'elle soit due au SOID ou à des pathologies indépendantes de la mucoviscidose, et devra être traitée comme chez les patients non mucoviscidosiques.

Elle est rarement due à l'administration d'une dose trop élevée d'enzymes pancréatiques pour peu que cette dose n'ait été atteinte que progressivement, par petits paliers successifs bien tolérés. Elle peut être liée à une complication de la mucoviscidose (SOID surtout) ou à un problème indépendant, auquel cas des mesures diététiques (régime riche en fibres) et un recours temporaire à l'huile de paraffine ou au lactulose (Duphalac®) sont parfois indiqués.

○ **Colopathie fibrosante :**

Quelques dizaines de cas d'obstruction colique avec fibrose ont été rapportés au cours de la dernière décennie, chez le jeune enfant surtout. La pathogénie n'en est pas élucidée mais il existe un lien entre cette affection et l'administration de doses trop élevées d'enzymes pancréatiques. L'aspect préventif de cette complication est donc essentiel : il est recommandé que la dose quotidienne d'enzymes n'excède pas 10.000 unités de lipase par kilo chez l'enfant (et 250.000 unités de lipase chez l'adulte).

Les symptômes sont variables et aspécifiques, parfois insidieux, parfois plus brutaux (douleur abdominale, signes d'obstruction intestinale, diarrhée aqueuse ou sanglante, perte de poids). Une ascite chyleuse (ascite dont le liquide est lactescent et riche en triglycérides) est parfois présente. L'échographie peut suggérer le diagnostic.

L'étude radiologique détaillée avec lavement en double contraste reste l'examen de choix.

Dans les formes débutantes ou modérées, l'attitude est conservatrice (réduction d'une dose d'enzymes exagérée, suivi rapproché, clinique et échographique) alors que dans les formes sévères, la résection chirurgicale de la zone atteinte ne peut être évitée.

○ **Prolapsus rectal :**

Il peut survenir chez 20% des patients au cours de la deuxième ou troisième année de vie.

Le prolapsus rectal est une complication classique mais non spécifique de la maladie. Il ne s'observe que chez les patients insuffisants pancréatiques et affecte surtout les jeunes enfants. Il survient principalement avant le diagnostic ou lorsque la prise d'enzymes pancréatiques est inadéquate. Des selles volumineuses, la malnutrition et les efforts de toux sont considérés comme des facteurs favorisants. En aigu, le prolapsus peut presque toujours être réduit manuellement.

La prescription d'une prise d'enzymes optimale suffit habituellement à faire disparaître cette complication. Une alimentation riche en fibres est parfois proposée. Dans de rares cas, il peut être contributif d'administrer de l'acétylcystéine par voie orale.

○ **Pathologies gastro-entérologiques les plus fréquemment associées :**

Certaines pathologies gastro-entérologiques semblent plus fréquentes lors de la mucoviscidose.

Les plaintes digestives présentées par certains patients peuvent aussi être en rapport avec la coexistence d'une affection indépendante de la mucoviscidose. La possibilité d'une telle association doit être évoquée dans des situations difficiles.

Particulièrement fréquente dans la population générale, une intolérance au lactose peut par exemple être responsable d'une diarrhée persistante et/ou d'un inconfort digestif.

Un tableau de colon irritable est une autre cause assez courante de douleurs abdominales avec diarrhées ou constipation. Fonctionnel, parfois familial, il n'interfère pas avec la croissance.

- **Intolérance aux protéines du lait de vache :**

Elle s'observe chez un petit nombre de nourrissons dans la population générale et serait un peu plus fréquente dans la mucoviscidose. Aux manifestations digestives comme les diarrhées et vomissements, peuvent être associés des signes cutanés (eczéma), respiratoires (asthme), voire généraux (anaphylaxie) dans les cas les plus sévères. L'éviction temporaire du lait de vache et de ses dérivés est proposée. Cette allergie disparaît habituellement entre 18 et 24 mois.

- **Maladie cœliaque :**

La maladie cœliaque ou intolérance au gluten est plus rare. Le gluten est une protéine contenue dans certaines céréales. Cette maladie entraîne une malabsorption avec diarrhées, des douleurs abdominales et un retard de croissance.

Le diagnostic est probable en cas d'élévation des taux sanguins d'anticorps anti-endomysium ou d'IgA anti-gluten. Il doit être confirmé par une biopsie intestinale. Le traitement consiste en l'éviction à vie du gluten.

- **Giardiose :**

Cette parasitose intestinale due à *Giardia intestinalis*, est commune et peut causer ballonnement abdominal, douleurs, nausées et diarrhées, malabsorption et perte de poids.

Le diagnostic est posé par la mise en évidence du parasite dans les selles. Plusieurs échantillons de selles fraîches sont habituellement étudiés, parce que l'excrétion de ce parasite peut être irrégulière.

En traitement, on utilise les imidazolés tels que le métronidazole (Flagyl®). Cette maladie étant liée au péril fécal, il est parfois nécessaire de répéter ce traitement, de le proposer aux proches pour éviter une réinfection et de mettre en place des règles d'hygiène strictes (hygiène individuelle et collective).

- La maladie de Crohn :

Affection inflammatoire d'étiologie mal connue, elle atteindrait près d'1% des patients atteints de mucoviscidose. Les symptômes classiques incluent douleurs abdominales, diarrhées parfois sanglantes, perte de poids. Abscès péri-anal, fistule péri-anales et symptômes systémiques (état fébrile, érythème noueux, arthralgie, uvéite ...) sont évocateurs. Une masse abdominale est parfois palpable, le plus souvent dans la fosse iliaque droite. Un bilan radiologique et endoscopique avec biopsies est nécessaire pour confirmer le diagnostic et apprécier l'extension de la maladie. Un traitement médical est proposé. Le recours à une chirurgie n'est pas toujours évitable.

- Les cancers digestifs :

Un risque accru de cancers digestifs (tube digestif, pancréas, foie et voies biliaires) est rapporté, chez les jeunes adultes. Ce risque reste limité parce que l'incidence de ces cancers est très faible à cet âge dans la population générale.

• **Manifestations du tube digestif supérieur :**

○ Reflux Gastro Oesophagien (RGO) :

Le RGO est retrouvé chez presque 25% des patients mucoviscidosiques et plus particulièrement chez les jeunes enfants. Cependant, on n'en connaît pas vraiment l'origine.

Les relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l'œsophage, source du RGO, sont souvent rapportées au cours de la mucoviscidose.

Il peut avoir un rôle délétère sur la pathologie broncho-pulmonaire ce qui rend primordial son bon contrôle thérapeutique. De plus, la toux peut favoriser le reflux car elle s'accompagne d'une élévation de la pression abdominale.

Lors de la kinésithérapie, certaines positions (tête en bas) l'aggravent également et sont alors évitées, chez le nourrisson notamment.

Les symptômes sont variables, souvent absents, ce qui n'exclut pas l'existence d'un RGO même sévère. Ils peuvent s'apparenter à des régurgitations, des vomissements, des douleurs

abdominales, le plus souvent épigastriques, ou rétro-sternales de type brûlure, une inappétence... Devant toute évolution défavorable inexplicée d'un patient sur le plan respiratoire ou nutritionnel, il est important d'exclure la contribution d'un RGO.

La pH-métrie reste l'investigation de référence. D'autres examens complémentaires peuvent parfois aider au diagnostic : radiographie de l'œsophage, échographie de la jonction œsogastrique, scintigraphie œsophagienne. Une endoscopie digestive peut préciser l'importance d'éventuelles lésions d'œsophagite.

Il est important de rechercher un RGO lorsque l'on veut débiter une nutrition entérale à débit continu car les gavages gastriques majorent sa survenue.

- **Ulcère peptique :**

Il semble plutôt être le résultat du stress physique et psychologique entraîné par cette maladie chronique sévère plutôt que lié de façon plus spécifique à la mucoviscidose.

Une hypersécrétion acide de l'estomac et l'effondrement de la sécrétion de bicarbonate par le pancréas pourraient prédisposer à une incidence accrue d'ulcères peptiques. Ce ne semble pourtant pas être le cas, seuls quelques cas ont été rapportés.

L'endoscopie digestive est ici l'examen diagnostique de choix, d'autant plus que l'interprétation d'éventuelles lésions radiologiques est compliquée par la présence d'anomalies morphologiques de la muqueuse duodénale chez de nombreux patients.

V.B.2)b) Foie et voies biliaires (18, 21 et 23)

Le foie est constitué d'acini, comme toutes les glandes exocrines, d'hépatocytes et de canaux biliaires.

Chez le sujet sain, la bile est sécrétée par les hépatocytes dans espaces canaliculaires pour ensuite rejoindre les canaux biliaires. C'est au contact des cellules épithéliales des canaux que la composition de la bile est régulée.

Chez un patient atteint de mucoviscidose, les canaux CFTR étant non fonctionnels, la bile se retrouve très concentrée avec une solubilisation anormale de ses composés organiques. Comme dans les voies respiratoires, les sécrétions biliaires vont stagner ce qui va mener à la fibrose.

Une atteinte hépatique est fréquente dans la mucoviscidose. Elle est souvent asymptomatique et mal reflétée par les examens classiques comme les dosages d'enzymes dans le sang par exemple. En pratique, le suivi régulier et non-invasif de l'aspect échographique de l'abdomen est contributif.

La physiopathologie de cette atteinte n'est qu'imparfaitement élucidée. De manière imprévisible, quelques pourcent des patients évolueront vers une cirrhose multi-nodulaire souvent longtemps bien tolérée mais dont les complications peuvent être menaçantes. Dans les formes les plus sévères, une transplantation hépatique peut devoir être envisagée.

La protéine CFTR est exprimée au pôle apical des cellules épithéliales qui tapissent les canalicules biliaires intra-hépatiques et les voies biliaires extra-hépatiques. La sécrétion d'une bile anormale, trop visqueuse, capable d'obstruer localement ces canalicules et d'entraîner une réaction inflammatoire est la principale cause mais d'autres facteurs, mal connus aujourd'hui, contribuent à l'éventuelle progression de cette atteinte.

Le rôle de facteurs génétiques est probable. L'atteinte hépatique est rare chez les patients dont la fonction pancréatique exocrine est préservée.

Quatre types de tableau clinique et/ou histologique sont habituellement reconnus :

- Dans moins d'1% des cas, un tableau d'ictère néonatal prolongé est observé pouvant être l'occasion du diagnostic. Il est lié à la stagnation d'une bile trop visqueuse et est plus fréquent en cas d'iléus méconial.
- Une infiltration graisseuse du foie ou stéatose suspectée à l'échographie est fréquente. Il est aujourd'hui inhabituel qu'elle soit massive. Ces situations s'observaient surtout avant le diagnostic et pouvaient évoluer favorablement après introduction des enzymes pancréatiques et correction de la malnutrition. Un degré moindre de stéatose est plus souvent observé, parfois associé à une hépatomégalie et à une élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques. Cette stéatose pourrait prédisposer au développement de lésions plus sévères.
- De nombreux patients sont porteurs de lésions histologiques de cirrhose biliaire focale, typiques de la mucoviscidose. Ceci n'entraîne habituellement aucune plainte. Le foie est parfois plus gros, on parle d'hépatomégalie. Les enzymes hépatiques peuvent être perturbés, mais d'une manière inconstante et peu fiable.
- Environ 5 à 10% des patients évolueront vers une cirrhose biliaire multi-nodulaire. Cette évolution n'est pas prévisible. Elle est lente et la plupart des patients survivent plus de 10 ans après que le diagnostic de cirrhose ait été posé. Mais ses complications potentielles sont sérieuses et parfois menaçantes : hémorragies digestives, ascite, insuffisance hépatique.

Une hépatosplénomégalie est souvent présente. Les contrôles sanguins tels que la leucopénie et la thrombopénie peuvent refléter un hypersplénisme et permettent le suivi de la fonction de synthèse du foie et des enzymes hépatiques avec les γ GT notamment. Toutefois, la normalité de ces derniers n'exclut pas la présence d'une cirrhose. L'échographie dépiste l'apparition de signes d'hypertension portale et en apprécie la progression.

- **Cirrhose biliaire focale (CBF) ou fibrose biliaire focale :**

C'est une atteinte pathognomonique de la mucoviscidose. Elle résulte de l'accumulation des sécrétions épaissies à l'intérieur des canaux biliaires. Elle constitue ainsi le stade initial de la maladie et peut évoluer en cirrhose biliaire multi-lobulaire (CML).

Elle n'est pas signalée chez les enfants de moins d'un an, sa fréquence est d'1,4% entre un et cinq ans, jusqu'à 11,6% après vingt ans.

- **Autres atteintes hépatobiliaires :**

L'ictère cholestatique prolongé est très facilement retrouvé en période néonatale et est due aux bouchons biliaires formés par les sécrétions épaissies.

A l'âge adulte, on retrouve surtout des anomalies de la vésicule biliaire chez les patients insuffisants pancréatiques. L'existence d'une microvésicule (longueur < 1.5 cm, largeur < 0.5 cm) est décrite chez près de 20 à 30 % de ces patients.

Une lithiase biliaire est présente chez environ un adulte sur quatre. Elle est le plus souvent asymptomatique. Dans certains cas, elle nécessite quand même une chirurgie qui est alors pratiquée de préférence sous anesthésie épidurale.

En dehors de la période néonatale et indépendamment de causes communes à la population générale, la présence d'un ictère peut être liée à une insuffisance hépatique, mais aussi à un calcul des voies biliaires, une sténose de la voie biliaire principale.

V.C. ATTEINTE DE L'APPAREIL ENDOCRINIEN (18 et 23)

Le diabète retrouvé dans la mucoviscidose se rapproche du diabète de type 1. La fibrose progressive du pancréas est responsable d'une désorganisation et d'une destruction des îlots de Langerhans donc d'une diminution de la sécrétion d'insuline.

Il peut rester silencieux plusieurs années jusqu'à se révéler par une symptomatologie typique : polyurie, polydipsie, amaigrissement malgré une nutrition importante.

Sa prévalence est estimée à 1,5% à 10 ans, 13% à 20 ans et 50% à 30 ans.

Compte tenu du fait que cette pathologie est silencieuse et même s'il n'y a pas de recommandations de dépistage. Il est recommandé à partir de l'âge de 15 ans de faire un dépistage tous les deux ans pour prendre la maladie le plus tôt possible car son apparition semble être une aggravation de la mucoviscidose.

V.D. ATTEINTE DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR (18 et 23)

Il faut savoir que la puberté est retardée dans les deux sexes.

Cependant, l'amélioration de la qualité de vie et donc de l'espérance de vie des patients amène le souhait pour ces hommes et femmes de devenir parents.

○ Chez l'homme :

95 à 98% des hommes atteints de mucoviscidose sont stériles.

Les lésions des différents organes de l'appareil génital sont variables cependant elles touchent dans la plupart des cas les canaux déférents qui sont soit absents soit atrophiés. Ainsi, ces canaux servant à transporter les spermatozoïdes des testicules vers la prostate, ceci a pour conséquence une azoospermie (= absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat) donc une stérilité. On parle d'agénésie des canaux déférents. Il faut savoir que les épидидymes, les vésicules séminales ainsi que la prostate peuvent être atteints à différents degrés mais que les testicules et la spermatogenèse sont normaux.

La spermatogenèse est l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à la formation des spermatozoïdes. Elle dure environ 70 jours et se déroule dans les testicules. Les spermatozoïdes sont ensuite stockés dans les épидидymes. Au moment de l'éjaculation, les canaux déférents acheminent ensuite les spermatozoïdes de l'épididyme aux canaux éjaculateurs et l'urètre.

L'examen du sperme chez les hommes atteints de mucoviscidose comparé à celui d'hommes sains, révèle que le volume de l'éjaculat est réduit, une acidité augmentée, un taux de fructose diminué mais avant tout une azoospermie. Ainsi il y a bien spermatogenèse mais les spermatozoïdes ne sont pas acheminés par les canaux déférents qui sont absents ou atrophiés. On parle d'azoospermie obstructive.

○ Chez la femme :

Contrairement aux hommes, les femmes ont une fertilité normale ou légèrement diminuée. L'âge d'apparition des premières règles est souvent retardé d'un an et ces femmes présentent des cycles menstruels irréguliers.

Il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital cependant la fertilité est diminuée à cause d'une glaire cervicale épaissie qui gêne la pénétration du sperme dans le col de l'utérus et constitue ainsi un obstacle mécanique à la progression des spermatozoïdes dans le canal endocervical. En effet, la protéine CFTR est retrouvée dans l'ensemble du tractus génital de la femme excepté au niveau des ovaires ce qui explique la diminution de l'hydratation de la glaire cervicale.

Dans certains cas de maladie évolués, il peut y avoir des cycles anovulatoires s'accompagnant d'aménorrhée.

Chez les femmes ne désirant pas d'enfants ou lorsque les conditions médicales font qu'une grossesse n'est pas recommandée, une contraception doit être proposée.

Ainsi dans la mucoviscidose, on parle de stérilité relative car les patients peuvent toujours avoir recours à une assistance à la procréation avec leurs propres gamètes pour pouvoir une descendance.

- **Procréation médicale assistée : (23)**

La fécondation est obtenue au laboratoire par la mise en contact des gamètes féminins, les ovocytes, et les masculins, les spermatozoïdes. Dans les cas d'utilisation de sperme d'origine testiculaire, il faut avoir recours à une assistance technique pour permettre la fusion entre l'ovocyte et le spermatozoïde : la microinjection d'un seul spermatozoïde encore appelée Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI).

Les spermatozoïdes sont obtenus à partir d'une biopsie testiculaire ou de tissu testiculaire ayant été congelé. Seuls ceux ayant terminé leur maturation sont utilisés pour la fécondation in vitro. Les ovocytes de la partenaire sont obtenus à partir d'une ponction ovarienne transvaginale, sous échographie.

L'ICSI consiste à injecter directement un spermatozoïde dans chaque ovocyte, au laboratoire, sous un puissant microscope. Cette technique permet de surmonter très efficacement les difficultés de fécondation. Les embryons sont par la suite gardés en culture pour 2 à 5 jours. Au bout de cette période, 1 ou 2 embryons sont replacés dans l'utérus. Les taux d'accouchement approchent les 30% par cette méthode.

Le risque de transmission de la ou des mutations parentales est à discuter avec chaque couple. Le (ou la) patient(e) atteint(e) de mucoviscidose transmettra toujours une de ses mutations. Il est donc nécessaire de déterminer le statut génétique du ou de la partenaire. Si celui-ci ou celle-ci n'est porteur(euse) d'aucune mutation détectable, l'enfant sera, dans la grande majorité des cas, un porteur sain d'une mutation pour la mucoviscidose. Si le ou la partenaire est porteur(euse) d'une mutation, il y a un risque de 50% que l'enfant à naître soit atteint.

Dans ce cas, il est recommandé de rencontrer un médecin d'une équipe de généticiens spécialisés dans le conseil aux couples désirant des enfants afin d'aborder ce risque et de discuter le recours éventuel, soit au diagnostic préimplantatoire, soit au diagnostic prénatal.

V.E. ATTEINTE ORL (18 et 23)

- **Polypose naso-sinusienne** :

Elle est retrouvée chez 6 à 36% des patients selon les groupes d'étude. Elle est unilatérale dans 50% des cas, asymptomatique dans 40% des cas environ.

Les polyposes naso-sinusiennes symptomatiques doivent d'abord être traitées médicalement par corticothérapie locale et lavage des fosses nasales. La chirurgie n'a sa place qu'en cas d'échec du traitement médical.

- **Atteinte des sinus** :

Elle est quasi constante mais la symptomatologie est rare même si on retrouve au niveau de sinus les mêmes germes présents dans les bronches.

V.F. ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE (18 et 23)

- **Manifestations articulaires** :

Elles sont fréquentes surtout chez l'adulte et l'adolescent avec une prévalence évaluée à 9%.

On y retrouve, l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique où les arthralgies siègent de manière bilatérale et symétrique au niveau des genoux, chevilles et parfois aux poignet et coudes. Elles évoluent avec des poussées de surinfection pulmonaire.

Il y a aussi les véritables arthrites de la mucoviscidose sans anomalies radiologiques ni parallélisme.

Pour finir, les patients atteints de mucoviscidose présentent des douleurs dorsales en rapport avec la scoliose et la cyphose dorsale.

- **Ostéoporose** :

C'est une manifestation de plus en plus retrouvée dans la mucoviscidose car l'espérance de vie des patients est en augmentation ces dernières années grâce à une meilleure prise en charge de la mucoviscidose.

C'est une complication silencieuse jusqu'à l'apparition de complications fracturaires. Ceci est en partie dû à une diminution de la formation osseuse par les ostéoblastes et une augmentation de la résorption par les ostéoclastes. En effet cette atteinte est multifactorielle. Il faut également penser que dans la mucoviscidose, il y a une mauvaise absorption intestinale notamment de la vitamine D et du calcium, que les traitements corticoïdes favorisent l'ostéoporose tout comme les alitements prolongés.

En moyenne, il a été remarqué que la densité osseuse des patients atteints de mucoviscidose est de 10% inférieures à celle de gens témoins et d'âge similaire. Elle est franchement abaissée chez bon nombre de patients, ce qui les place dans une catégorie à haut risque de développer des fractures ostéoporotiques. De plus, les immobilisations pour tassements ostéoporotiques sont à grand risque sur le plan respiratoire, en raison de l'infection pulmonaire chronique.

V.G. ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE (18)

Les manifestations cardiaques sont secondaires à l'hypoxie elle due à la défaillance pulmonaire. On a ainsi un tableau dit de cœur pulmonaire chronique.

Des myocardiopathies ont été décrites chez des nourrissons.

VI. DEPISTAGE

VI.A. DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE (24)

C'est une technique qui permet l'analyse génétique sur des cellules prélevées sur des embryons obtenus par fécondation in vitro.

Au troisième jour de culture après la fécondation, on prélève sous microscope, deux cellules des embryons ayant atteint le stade de 6 à 8 cellules. Ces cellules ou blastomères sont ensuite analysées par technique PCR, à la recherche des mutations génétiques parentales.

Par la suite, seuls les embryons porteurs d'une seule mutation et donc non malades, seront replacés dans l'utérus de la mère.

Cette biopsie peut être réalisée sans compromettre le développement embryonnaire. Les enfants nés suite à cet examen ont eu un développement tout à fait normal.

Il est tout de même conseillé, lors de la grossesse, de confirmer le statut génétique de l'enfant à naître par le diagnostic prénatal.

VI.B. DEPISTAGE ANTENATAL OU PRENATAL (6, 25 et 26)

Selon le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) en 2004, « le dépistage prénatal est entièrement justifié en cas d'antécédents familiaux ou de connaissance d'hétérozygotie chez un des membres du couple. Il est à encourager au stade prénuptial ou préconceptionnel pour les familles à risque et il peut trouver une légitimité dans les régions à prévalence importante

du gène muté. En revanche, sa généralisation à l'ensemble d'une population pose des problèmes non seulement éthiques mais aussi scientifiques, juridiques et économiques ».

Ainsi, le dépistage prénatal n'est fait que dans les familles où il y a des antécédents de mucoviscidose.

Ce dépistage consiste à faire sous surveillance échographique :

- Une Biopsie des Villosités Choriales pour étudier les trophoblastes de la 9^{ème} à la 11^{ème} semaine d'aménorrhée, ou
- Un Prélèvement de Liquide Amniotique ou amniocentèse de la 14^{ème} à la 20^{ème} semaine de grossesse.

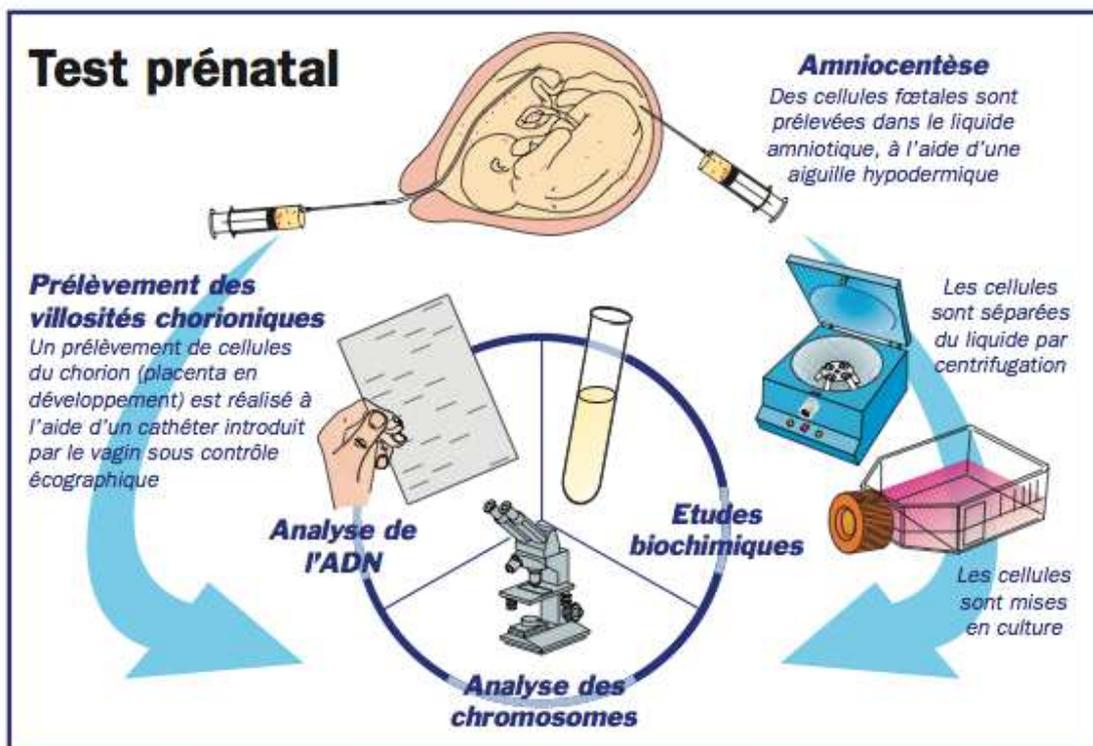


Figure 8 : Procédure des prélèvements lors du dépistage prénatal (26)

Ces deux méthodes sont dites invasives et peuvent mener à une fausse couche dans 1% des cas.

Si le diagnostic est positif, la famille pourra envisager une interruption de grossesse médicale.

VI.C. DEPISTAGE NEONATAL (5, 6, 27, 28, 29, 30)

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose, a été mis en place par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et des Travailleurs Salariés (CNAMTS) qui en assure le financement, et qui a signé une convention en mai 2001 en collaboration avec l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE).

Depuis 2002, il a été mis en place le dépistage néonatal de la mucoviscidose. Il est proposé au 3^{ème} jour de vie de l'enfant lors du test de Guthrie où l'on recherche la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose. Ce dépistage est fait grâce à un prélèvement de sang sur un buvard généralement fait au talon ou sur la main de l'enfant.

Un consentement éclairé des parents est demandé seulement pour la mucoviscidose car cela touche au patrimoine génétique de la famille.

Ce dépistage précoce permet une prise en charge rapide et adaptée aux malades. C'est en partie grâce à ce dépistage que l'espérance de vie a augmenté chez les malades mucoviscidosiques.

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose suit l'algorithme suivant :

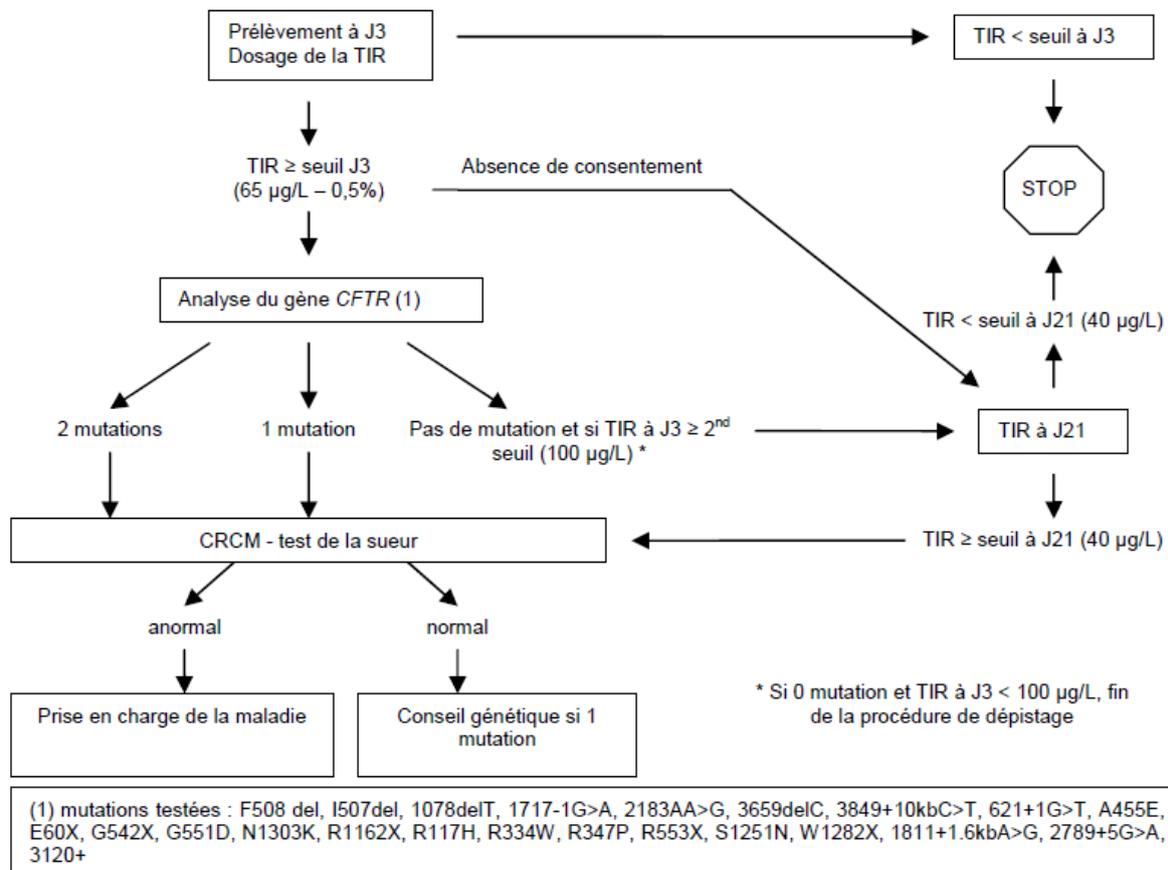


Figure 9 : Algorithme du dépistage néonatal en 2008 (6)

VI.C.1) Dosage de la Trypsine Immuno-Réactive (TIR)

Au 3^{ème} jour de vie de l'enfant, après consentement éclairé écrit d'au moins un des parents, on procède à un prélèvement sanguin sur un buvard.

Sur cet échantillon de sang, on va doser la TIR. Ce dosage est réalisé généralement par un laboratoire hospitalier. Elle correspond à un ensemble de molécules reconnues par différents anticorps orienté contre la trypsine pancréatique.

Ces molécules sont relarguées dans le sang car les canaux pancréatiques sont obstrués in utero.

Le seuil retenu pour le dosage de la TIR est 65 µg/L. Si le dosage est supérieur à ce seuil une analyse du gène CFTR est faite pour éliminer les faux positifs et retenir les enfants présentant une ou deux mutations de la maladie.

Les faux positifs ne sont pas très graves en soi car le patient n'est pas atteint de la mucoviscidose. Cependant, il ne faut pas non plus oublier les faux négatifs où les tests ne vont pas plus loin alors que le patient est atteint de la mucoviscidose. Ce sont alors les symptômes qui vont orienter vers un nouveau dépistage.

VI.C.2) Analyse du gène CFTR

Lorsque le dosage de la TIR est supérieur à la normale, on recherche les mutations les plus fréquentes en France (listées sous l'algorithme ci-dessus) qui couvrent 80 à 85% des mutations présentes en France, par une technique d'hybridation inverse.

S'il n'y a pas de mutations décelées et que le taux de TIR est supérieur au deuxième seuil (100µg/L), on dosera de nouveau la TIR à J21. Si on obtient un dosage inférieur à 40µg/L, on arrête les examens. Par contre s'il est supérieur, on fait le test à la sueur.

Si des mutations sont trouvées, on passe directement au test à la sueur. Pour cela, le patient doit se rendre en Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

Il faut savoir que vu le grand nombre de mutations du gène codant pour la protéine CFTR, la recherche de mutation peut ne rien donner car on ne recherche que les mutations les plus fréquentes citées sous l'algorithme ci-dessus. Ainsi l'absence de mutation retrouvée à ce stade là cela n'exclut pas le diagnostic de mucoviscidose.

VI.C.3) Test à la sueur

C'est un examen qui se pratique en CRCM.

Ce test est non invasif, indolore et consiste à faire le dosage des ions chlorures dans la sueur des patients. En effet, ces derniers sont présents en plus grande quantité dans la sueur d'un patient atteint de mucoviscidose que chez un patient sain.

Il peut être réalisé à partir de l'âge de 2 jours (avant cela la concentration en NaCl n'est pas représentative) et reste positif tout au long de la vie du patient. Cependant, il n'y a pas de lien entre la concentration en ions chlorures présents dans la sueur et la gravité de la maladie.

On recommandera au patient :

- Aucune restriction d'activité ou de régime particulier à suivre.
- Boire 1 à 2 litres de thé le jour précédent (si adulte).
- Ne pas appliquer de produit sur la peau dans les 24 heures avant le test.
- Le patient doit être stable au niveau nutritionnel et physiologique, bien hydraté, sans maladies aiguës.
- Le patient ne doit pas recevoir de corticoïdes.
- Le patient doit avoir plus de 48 heures de vie (≥ 2 j), sinon la concentration des électrolytes dans la sueur n'est pas représentative.

Dès qu'une ou deux mutations sont détectées, l'enfant doit être vu dans un CRCM pour réaliser un test de la sueur, et, lorsqu'il est positif, organiser la prise en charge.

Pour le test à la sueur, on provoque la transpiration par ionisation transcutanée, c'est-à-dire en faisant passer pendant environ 5 minutes un courant de très faible intensité au travers d'une compresse imprégnée de pilocarpine à 0,5% déposée au niveau de l'avant-bras. C'est une substance chimique qui stimule la transpiration.

La sueur produite est recueillie pendant 30 minutes environ au moyen d'un papier filtre posé sur la zone stimulée. La sueur recueillie peut alors être analysée en laboratoire. On mesure la concentration de chlore dans la sueur. A l'état normal, elle est inférieure à 40 mmol/L (ou milli-équivalents de NaCl). Une concentration supérieure à 60 mmol/L est considérée comme positive. Une concentration intermédiaire (entre 40 et 60 mmol/L) fait suspecter une mucoviscidose mais ne permet pas de conclure. Dans ce cas, la répétition du test est nécessaire et on propose un test génétique pour rechercher les mutations du gène CFTR.

Le test de la sueur doit être réalisé par un laboratoire et un personnel expérimenté. Il doit être contrôlé dans le même laboratoire en utilisant la même technique. Le test doit être répété si la quantité de sueur recueillie est insuffisante ou si le résultat ne s'accorde pas avec la clinique.

PROCEDURE :

ACTION	AGE	VALEURS USUELLES	SEUILS CLINIQUES si
DEPISTAGE	≥ 2 jours	Equivalent NaCl : 11 - 56mmol/L	Equivalent NaCl : ≥ 50mmol/L
CONFIRMATION	≥ 2 jours	Equivalent NaCl : 11 - 56mmol/L Chlorure : 5 - 35mmol/L	Equivalent NaCl : ≥ 50mmol/L Chlorure : ≥ 60mmol/L

Aujourd'hui les bénéfices du dépistage néonatal sont largement démontrés sur le plan nutritionnel et restent à être confirmés sur le plan respiratoire. Ils ne peuvent qu'augmenter avec l'application de protocoles thérapeutiques encore plus performants. C'est pourquoi le programme de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a été généralisé en 2002-2003.

VI.D. DIAGNOSTIC TARDIF

La mucoviscidose est une maladie généralement diagnostiquée dans l'enfance et cela d'autant plus depuis la mise en place du dépistage néonatal en 2002. Cependant, pour les personnes nées avant cette date, le diagnostic peut être tardif et complexe devant la diversité des symptômes possibles au cours de cette maladie.

Il faut tout de même penser à la mucoviscidose devant des signes évocateurs (infections pulmonaires à répétition, problèmes digestifs, pancréatite, stérilité masculine,...) pour un diagnostic le plus rapide possible et une prise en charge optimale pour diminuer la morbidité et la mortalité.

VII. PRISE EN CHARGE DE LA MUCOVISCIDOSE ET CONSEILS ASSOCIES AU COMPTOIR

A ce jour et malgré la recherche, aucun traitement curatif n'existe. On ne peut actuellement que traiter symptomatiquement la maladie pour en retarder au maximum les effets. Ainsi la prise en charge est pluridisciplinaire.

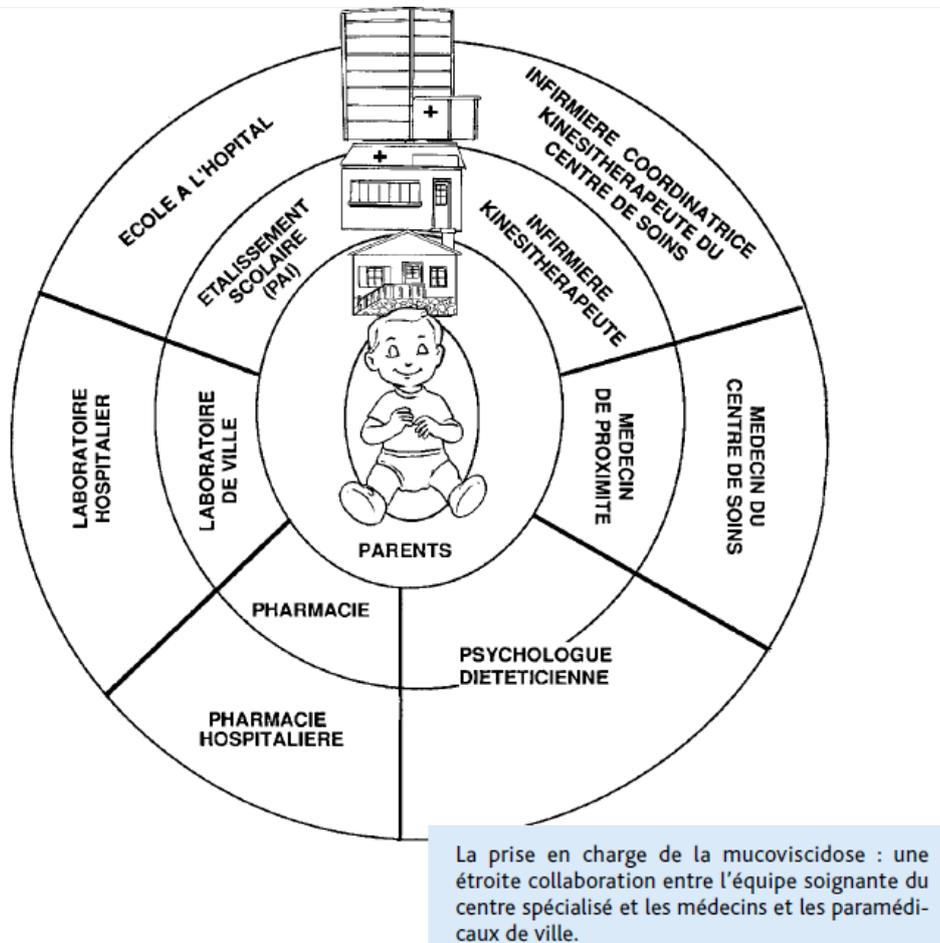


Figure 10 : Prise en charge pluridisciplinaire des patients (30)

Même si la mucoviscidose est une maladie surtout suivie à l'hôpital et en CRCM, les patients sont entourés par de nombreux professionnels de santé libéraux (cf schéma ci-dessus). De plus, certaines spécialités pharmaceutiques sont retrouvées en ville ainsi tout comme le pharmacien hospitalier, le pharmacien d'officine peut accompagner les malades.

La prise en charge aura donc différents objectifs dans la maladie (31) :

- Éduquer le patient et/ou les parents.
- Identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires.
- Maintenir un état nutritionnel optimal.
- Améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, prévenir et traiter les exacerbations₂.
- Prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL, les troubles de la statique rachidienne.
- Assurer la prise en charge psychologique.
- Améliorer la qualité de vie.

Les traitements qui existent aujourd'hui sont surtout ceux qui aideront sur le plan respiratoire et sur le plan digestif. Malheureusement, même si au départ il y a eu beaucoup d'espoir en la thérapie génique, les résultats ne sont pas au rendez-vous mais la recherche continue notamment grâce à l'aide de différentes associations telles que : vaincre la mucoviscidose, l'Association contre les Myopathies AFM- Téléthon, l'association Gregory Lemarchal, pour les principales.

VII.A. BILAN INITIAL (30)

La mucoviscidose est une maladie qui est prise en charge par des équipes pluridisciplinaires et où pratiquement tous les professionnels de santé interviennent. Ainsi le bilan initial va faire intervenir différentes personnes bien avant le pharmacien d'officine.

VII.A.1) Le bilan clinique

L'interrogatoire explore :

- Les antécédents familiaux,
- Les antécédents personnels de la période néonatale,
- Les circonstances du diagnostic,
- L'environnement du patient : tabagisme, mode de garde...

Selon l'âge, l'examen clinique comprend :

- L'évaluation de l'état général : appétit, sommeil, activité...
- La mesure de la taille, du poids, de l'IMC (indice de masse corporelle) avec établissement des courbes de croissance,
- L'évaluation de l'état respiratoire : fréquence respiratoire, recherche d'une dyspnée, d'une déformation thoracique, d'un hippocratisme digital, auscultation, mesure du débit de pointe...
- L'appréciation de l'état nutritionnel (pannicule adipeux, musculature),
- L'examen digestif pour juger le transit intestinal et rechercher une hépatomégalie et une splénomégalie,
- L'examen ORL,
- Le contrôle du développement sexuel,
- L'établissement du score de Shwachman : score calculé en fonction de l'examen clinique, de la nutrition et des radiographies.

VII.A.2) Les examens complémentaires

Les examens ci-dessous sont envisagés selon l'âge et le stade évolutif de la maladie.

Imagerie :

- Radiographies : thorax, âge osseux,
- Echographies : abdominale (foie, pancréas, rate) et cardiaque,
- Scanner thoracique,
- Scanner des sinus,
- Absorptiométrie osseuse une fois par an en période pubertaire.

Bactériologie :

Examen bactériologique adapté à l'âge à chaque consultation (prélèvement pharyngé ou ECBC).

Biologie :

- Hémogramme, ionogramme sanguin,
- Glycémie à jeun,
- Bilan hépatique (transaminases, taux de prothrombine, γ GT...),
- Bilan nutritionnel (zincémie, acides gras plasmatiques, rétinol binding protéine, préalbumine, ferritinémie, vitaminémie A, D, E...),
- Bilan immunologique : dosages des immunoglobulines, IgE totales et spécifiques pour *Aspergillus fumigatus*, sérologie aspergillaire, précipitines antipyocyaniques...

Fonction respiratoire :

- Explorations fonctionnelles respiratoires avec épreuve aux β_2 mimétiques et/ou atropiniques,
- Mesure des gaz du sang et de la saturation transcutanée au repos et éventuellement à l'effort.

Enquête diététique :

Balance énergétique et contenu alimentaire en calcium tous les 3 à 6 mois.

VII.A.3) La consultation psychologique

Elle est à proposer systématiquement à la famille.

VII.B. REGLES D'HYGIENE ET MESURES PREVENTIVES (30, 31, 32, 33, 36)

Les enfants atteints de mucoviscidose sont appelés à vivre malgré les soins quotidiens, le plus normalement possible. Toutefois, le traitement des différentes manifestations de la maladie, en particulier celui des surinfections bronchiques, nécessite des mesures spécifiques. L'éducation des parents et des patients précède l'institution du traitement. Les mesures édictées sont précises et circonstanciées pour ne pas être considérées comme secondaires ou superflues.

VII.B.1) Prévention de la colonisation bactérienne

Si les mécanismes de la colonisation bactérienne ne sont pas totalement élucidés, certaines mesures contribuent à l'éviter ou tout au moins à la retarder, en particulier celle à *Pseudomonas*.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, trois germes deviennent pathogènes et sont à l'origine des surinfections bronchiques : *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa* ou bacille pyocyanique. On retrouve également *Burkholderia cepacia*.

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

- ***Staphylocoque doré (SA)*** : Il est souvent présent dans l'environnement et sur les objets mais également chez l'homme où il existe un portage au niveau des fosses nasales, de l'oropharynx et du tube digestif. On peut également le trouver au niveau de la peau. Il est sensible à la chaleur. La contamination se fait essentiellement par les mains et les gouttelettes émises lors des quintes de toux. Les tissus, jouets, literie sont des éléments pouvant être contaminés. Ils doivent être nettoyés régulièrement.

- ***Haemophilus influenzae (HI)*** : Il est présent au niveau des voies aériennes supérieures mais pas dans l'environnement ou sur les objets inertes qui ne peuvent pas constituer un réservoir de contamination. C'est un germe fragile. La transmission se fait par voie oropharyngée d'un individu à l'autre.

- ***Pseudomonas aeruginosa (PA)*** : C'est un germe très répandu dans la nature en particulier dans les endroits humides et riches en rejets domestiques. On peut également le trouver dans les plantes, les légumes et les fruits. A domicile, certains endroits humides sont des réservoirs potentiels pour *Pseudomonas aeruginosa* : lavabos et baignoires (siphon, bec de robinet, pommeau de douche), toilettes, matériel de nettoyage (serpillières, seaux, éponges...). Certains appareils comme les nébuliseurs peuvent être également des réservoirs. Enfin, un malade infecté peut contaminer d'autres patients.

- ***Burkholderia cepacia (BC)*** : *B. cepacia*, bacille à gram négatif est un ensemble de bactéries regroupant 9 espèces dont la niche écologique est environnementale (sol, eau, végétaux). La sévérité des infections occasionnées par cette bactérie est très variable selon les patients et les souches, allant de la simple colonisation à une infection grave pouvant évoluer vers le décès en quelques semaines ou quelques mois. Le très haut niveau de transmissibilité de certaines souches ainsi que la résistance naturelle aux antibiotiques de *B. cepacia* rendent le traitement de ces patients particulièrement difficile et justifient des mesures préventives rigoureuses afin de prévenir toute transmission croisée nosocomiale.

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

Voici quelques exemples :

- Se laver les mains avant de passer à table, après être allé aux toilettes, après s'être mouché, après avoir manipulé des objets souillés.
- Avoir une hygiène de vie satisfaisante : douche ou bain quotidien, tenue vestimentaire, domicile et à l'extérieur.
- Nettoyer et désinfecter les surfaces à l'eau de Javel, détartrer chaque semaine la robinetterie.
- Ne pas avoir d'eau stagnante dans la maison (éviter les plantes coupées, les animaux aquatiques comme les poissons ou les tortues).
- Privilégier les textiles autorisant la Javel et les jouets en plastiques pouvant être désinfectés.
- Changer régulièrement les réservoirs à germes tels que le linge de toilette, les brosses à dents.

Il faut veiller à maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire grâce à :

- Une éviction du tabac
- Une réduction au maximum du risque d'allergies, en utilisant une literie synthétique, des peluches lavables, et en évitant les animaux domestiques
- Il faut maintenir les performances respiratoires, en encourageant la pratique d'une activité physique ou sportive régulière, et en l'adaptant aux capacités respiratoires.
- Un mode de garde individuel plutôt que collectif, comme les crèches ou les haltes garderies
- Il faut favoriser l'intégration professionnelle ou scolaire, à l'aide d'un projet d'accueil individualisé pour les enfants et les adolescents.

VII.B.2) La couverture vaccinale

La vaccination est essentielle chez les enfants atteints de mucoviscidose. Le calendrier vaccinal habituel doit être respecté rigoureusement pour les vaccins suivants : diphtérie, tétanos, polio, coqueluche, B.C.G., Haemophilus, ROR et pneumocoque.

Le vaccin annuel contre la grippe est indispensable dès l'âge de un an. Il est réalisé en deux demi-injections la première année.

Certains conseillent aussi la vaccination antigrippale, pour la rougeole et la coqueluche à l'entourage proche. De plus, les vaccins contre l'hépatite B et l'hépatite A (Havrix®) sont fortement conseillés.

Âge approprié	Naissance	2 mois	4 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG												
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite												Tous les 10 ans
Coqueluche												
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)												
Hépatite B												
Pneumocoque												
Méningocoque C												
Rougeole-Oreillons-Rubéole												
Papillomavirus humain (HPV)												
Grippe												Tous les ans

Figure 11 : Calendrier vaccinal 2014 (33)

BCG (Tuberculose) : (Vaccin BCG SSI®)

La vaccination contre la tuberculose est recommandée dès la naissance et jusqu'à l'âge de 15 ans chez certains enfants exposés à un risque élevé de tuberculose. On vérifiera l'immunisation du patient grâce au Tubertest®.

Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite : (DT Polio®, Revaxis®, Tetravac®, Infanrix tetra®, Pentavac®, Infanrix quinta®, Infanrix hexa®)

Les rappels de l'adulte sont désormais recommandés à âges fixes soit tous les 20 ans à partir de 25 ans et tous les 10 ans à partir de 65 ans.

Coqueluche : (Tetravac®, Infanrix tetra®, Pentavac®, Infanrix quinta®, Infanrix hexa®)

Le rappel de la coqueluche se fait à 25 ans. Les futurs parents sont particulièrement concernés, car la vaccination protège les nourrissons de moins de 3 mois que l'on ne peut pas encore vacciner ; la vaccination sera à nouveau recommandée à l'entourage des nourrissons à l'occasion d'une nouvelle grossesse, si le dernier rappel coqueluche date de plus de 10 ans.

Hépatite B : (Infanrix hexa®, Engerix B 10®, Engerix B 20®, Genhevac B® ; Combiné avec l'hépatite A : Twinrix®)

La vaccination des nourrissons débute à l'âge de 2 mois. Si la vaccination n'a pas été effectuée au cours de la première année de vie, elle peut être réalisée jusqu'à 15 ans inclus. À partir de 16 ans, elle est recommandée uniquement chez les personnes exposées au risque d'hépatite B.

Pneumocoque : (Prevenar 13®, Pneumo 23®)

La vaccination des nourrissons débute à l'âge de 2 mois. Au-delà de 24 mois, cette vaccination est recommandée dans des situations particulières comme la mucoviscidose.

Méningocoque C : (Méningitec®, Neisvac®, Menveo®, Mencevax®)

La vaccination est recommandée aux enfants âgés de 12 mois avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans inclus.

Rougeole-Oreillons-Rubéole : (ROR Vax®, Priorix®, MMR Vax®)

La vaccination est recommandée pour tous les enfants à l'âge de 12 mois avec une deuxième dose entre 16 et 18 mois. Pour les personnes nées à partir de 1980, être à jour signifie avoir eu deux doses du vaccin.

Papillomavirus humain (HPV) : (Cervarix®, Gardasil®)

La vaccination est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus.

Grippe : (Fluarix®, Vaxigrip®, Influvac®, Agrippal®)

La vaccination est recommandée chaque année pour les personnes à risque (notamment chez les patients atteints de mucoviscidose) y compris les enfants à partir de 6 mois, les femmes enceintes et pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus.

VII.B.3) Le mode de garde, la scolarité et la vie professionnelle

La fréquentation des crèches collectives favorise les infections ORL et bronchiques.

Ce mode de garde est donc à éviter. Par la suite, la scolarité se déroule normalement dans la mesure du possible. Une intégration maximale est souhaitable. Le temps de la scolarité est d'autant plus capital que l'amélioration du pronostic rend possible l'insertion professionnelle.

Les techniques de soins à domicile ou en ambulatoire associées à une programmation correcte des cures antibiotiques évitent les absences scolaires liées aux hospitalisations (30).

VII.C. PRISE EN CHARGE BRONCHO-PULMONAIRE

VII.C.1) Kinésithérapie (23, 30, 31, 34)

La kinésithérapie est systématique dès que le diagnostic est posé et est réalisée dans les plus strictes conditions d'hygiène, avec masque, blouse, gants, etc.

La diminution de la clairance muco-ciliaire entraîne une stase des sécrétions responsables de l'obstruction et ainsi certaines bronches ne sont plus ventilées et deviennent plus vulnérables face aux infections. La kinésithérapie respiratoire a pour but de mobiliser puis d'éliminer ces sécrétions bronchiques. En plus de cet effet bénéfique immédiat, la diminution des sécrétions muco-purulentes pourrait permettre, à plus long terme, de limiter les effets pathogènes des médiateurs pro-inflammatoires. Elle assure également un entretien global de la mobilité articulaire et maintient, par un travail musculaire, une adaptation optimale à l'effort.

Les techniques de kinésithérapie respiratoire sont variées et nécessitent une formation spécifique. Plusieurs techniques sont disponibles mais aucune n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres. On peut distinguer les techniques de kinésithérapie respiratoire conventionnelle (drainage de posture, percussion, vibration) et les techniques plus récentes basées sur le contrôle du flux expiratoire, l'utilisation de la toux contrôlée et l'aide instrumentale.

Le rythme des séances de kinésithérapie dépend de l'âge et de l'état clinique du patient :

- . Chez le nourrisson dépisté, une séance au moins 2 fois par semaine à 2 séances quotidiennes s'il est en période d'exacerbation.
- . Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, une séance quotidienne, pouvant être augmentée à 2 voire 3 en cas d'encombrement important ou d'exacerbation.

Ces soins nécessitent une disponibilité importante et doivent rester les moins traumatisants possibles pour le patient.

Le recours à une aide instrumentale se justifie dès lors qu'elle apporte au patient une stimulation ou une facilitation des manœuvres respiratoires nécessaires au désencombrement.

L'intérêt des techniques de contrôle du flux expiratoire et de l'expectoration est reconnu. L'aide instrumentale, comportant diverses techniques, peut optimiser la kinésithérapie respiratoire manuelle.

Les principales techniques sont nombreuses et variées :

- **Le drainage postural** consiste à placer les patients dans différentes postures, selon l'anatomie du système respiratoire, de façon à optimiser l'action de la pesanteur sur le mucus et à accélérer le flux expiratoire localement. Cette technique est peu utilisée car il a été rapporté des épisodes de désaturation ou de RGO.
- **Le drainage autogène** vise à optimiser le flux expiratoire dans les différentes bronches sans pour autant nécessiter une expiration forcée. Il favorise une certaine autonomie. L'inspiration s'effectue lentement par le nez, avec les voies respiratoires supérieures ouvertes, au moyen du diaphragme ; elle est suivie d'une courte pause. L'expiration est réalisée de façon à obtenir le flux maximal, en maintenant les voies respiratoires supérieures ouvertes. Elle nécessite un apprentissage et une concentration hors de portée des jeunes enfants. Plus l'encombrement des grosses voies aériennes est important, plus l'expiration sera courte.
- **L'Active Cycle of Breathing Technique (ACBT)** repose sur le principe des techniques d'expirations forcées. Cette méthode inclut la répétition cyclique de 3 phases : une respiration contrôlée, des expansions thoraciques (= d'inspirations profondes entrecoupées de pauses post-inspiratoires), des expirations forcées. Cette technique peut être débutée assez tôt, vers l'âge de deux ans, et permet d'acquérir avec le temps une autonomie dans le traitement.
- **La pression expiratoire positive (PEP)** est une technique où le patient expire au travers d'un masque ou d'un embout buccal avec une résistance. Elle maintient ouvertes les voies aériennes et facilite l'arrivée d'air en amont des sécrétions.
- **La pression expiratoire positive oscillante** met en œuvre le **Flutter®** qui est un appareil en forme de pipe provoquant, au niveau pulmonaire, des vibrations dues aux oscillations d'une bille mise en mouvement par le flux expiratoire. Le patient inspire calmement en dehors de l'appareil, prend une petite pause et expire calmement et profondément au travers du Flutter ® par une expiration abdominale, en veillant à ne pas laisser flotter les joues pour améliorer la propagation des vibrations. Après quelques expirations, le patient évacue les sécrétions par des expirations forcées.
- **Les percussions mécaniques** augmentent la pression intra-thoracique, mais les études cliniques n'ont pu en démontrer clairement le bénéfice. Ces techniques sont souvent utilisées en complément du drainage postural. Le coût de l'appareillage n'est pas négligeable.

- **Les compressions thoraciques** à hautes fréquences sont administrées au moyen d'un appareil qui génère de l'air pulsé délivré à une veste que porte le patient. Les compressions augmentent de façon transitoire le flux aérien. La séquence de compressions dure environ 5 minutes et est répétée 5 à 6 fois en augmentant la fréquence à chaque cycle. Ces derniers sont entrecoupés de manœuvres d'expirations forcées. Ce traitement permet une nébulisation simultanée mais le matériel est onéreux et l'intérêt de cette technique a jusqu'ici fait l'objet de peu d'études.
- **La ventilation à percussions intrapulmonaires** vise à l'élimination des sécrétions. Elle permet par ailleurs la nébulisation de médicaments. Cette technique consiste à délivrer à haute fréquence des petits bolus d'air, par l'intermédiaire d'un embout buccal. Les percussions sont soit délivrées en continu, soit commandées manuellement par le patient et délivrées uniquement pendant l'inspiration. L'appareillage utilisé est coûteux.

Lorsque une technique requiert l'utilisation d'un matériel (Flutter®, PEP-mask ...), il importe que celui-ci soit propre au patient et qu'il fasse l'objet d'un entretien soigneux et régulier (nettoyage, désinfection, séchage).

En l'absence de supériorité établie d'une technique, le traitement de kinésithérapie doit être efficace, confortable et réalisable aisément.

Dès l'âge de deux ans, l'enfant peut commencer à participer activement aux exercices respiratoires. Le jeu lui permet de découvrir les principes de la respiration et de son contrôle. Il représente alors chez le jeune enfant une composante importante du traitement.

Dès que possible, les méthodes autorisant une certaine autonomie sont privilégiées parce que celle-ci participe à l'amélioration de la qualité de vie. Une supervision régulière du traitement par un professionnel reste néanmoins nécessaire, sous peine d'une dérive de la technique.

A côté de la kinésithérapie, la gymnastique correctrice est intéressante dans la prévention et la lutte contre les déformations et la rigidité thoracique, lesquelles peuvent retentir sur la qualité de la respiration. Cette gymnastique consiste en des exercices d'ouverture et d'assouplissement.

Il faut à tout prix encourager les activités sportives. Sauf cas particulier, le sport est fortement recommandé dans la mucoviscidose. Il favorise le drainage bronchique et la musculation. De plus, c'est un facteur très important d'intégration de l'enfant dans la société. Cependant, en aucun cas il ne peut remplacer la kinésithérapie respiratoire. Beaucoup de sports conviennent à l'enfant mucoviscidosique : marche, course, tennis... La natation est excellente avec la réserve que certains lieux de baignade sont sources de contamination bactérienne. La fréquentation des piscines privées et des étangs non surveillés au plan bactériologique est à éviter. Au cours des séances de sport, un apport en sel peut être nécessaire.

VII.C.2) Prise en charge médicamenteuse (7, 35)

Dans le traitement de la mucoviscidose, on retrouve de nombreuses familles de médicaments illustrées dans la figure suivante mais aussi différentes voies d'administration : pulmonaire, orale mais aussi intraveineuse.

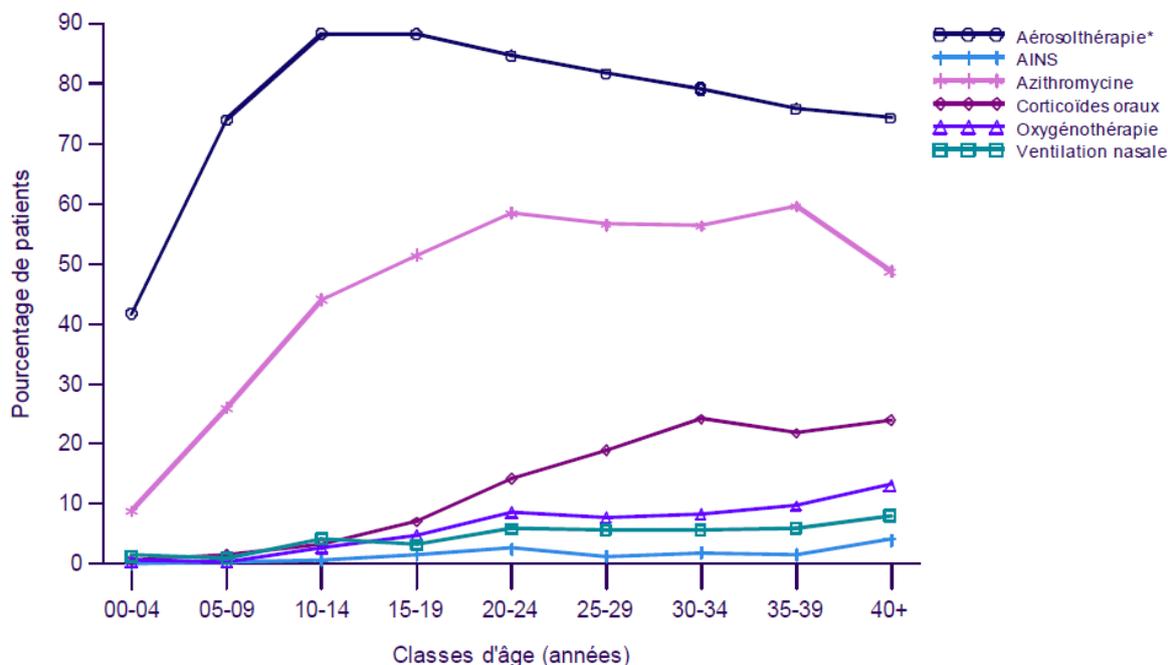


Figure 12 : Thérapeutiques respiratoires, par classes d'âge en 2012 (7)

VII.C.2)a) Aérosolthérapie

L'affection broncho-pulmonaire de la mucoviscidose est liée à l'infection et à la réaction inflammatoire qui se fait au niveau des bronches, de ce fait les principales manifestations sont en partie respiratoires et donc le fait d'administrer les médicaments directement au niveau des poumons paraît logique. L'aérosolthérapie représente ainsi un des principaux traitements pour les patients.

Les avantages de ce type de traitement :

- Il permet d'être plus efficace car le médicament est délivré directement dans les poumons au contact de l'épithélium, du mucus anormal et des zones à traiter.
- Il permet d'avoir un effet rapide car le médicament n'a pas besoin d'être digéré puis transporté par voie sanguine jusqu'à l'organe cible pour agir.
- Il permet de diminuer considérablement les effets indésirables qui sont le plus souvent liés à des concentrations élevées de médicament dans le sang. Administré dans le poumon, le produit passe très peu dans le sang et le patient présente donc peu ou pas d'effets indésirables.

LES NEBULISEURS :

Il existe différents techniques pour produire un aérosol de médicament : les aérosols doseurs pressurisés (sprays) utilisés avec ou sans chambre d'inhalation, les inhalations de poudre sèche et les nébuliseurs.

Pour ce qui est des nébuliseurs, il en existe différents types : pneumatique, à tamis vibrant, sonique mais seuls les deux premiers sont utilisés pour ne pas dénaturer les médicaments.

- **Nébuliseurs pneumatiques** : Ils fonctionnent à l'aide de gaz comprimé (compresseur ou prise d'air murale à l'hôpital). Ils nébulisent toute sorte de médicaments liquides (solutions, suspensions, huiles).
- **Nébuliseurs à tamis vibrant** : Ces appareils fonctionnent par vibrations d'un tamis au contact du liquide à nébuliser. Ce petit tamis bombé de 1 à 2 cm de diamètre percé de milliers de micro-trous (diamètre de 2 à 4 μ m) est entouré par un élément piézoélectrique circulaire. Quand le courant électrique est appliqué, l'élément circulaire se dilate et se contracte entraînant des mouvements ultra-rapides du tamis d'avant en arrière de quelques micromètres sur le liquide créant ainsi "un effet micro-pompe" qui projette la solution médicamenteuse à travers les trous produisant ainsi un aérosol calibré.
- **Nébuliseurs ultrasoniques** : Ils ne sont plus utilisés dans la mucoviscidose car ils ne sont pas adaptés à la plupart des médicaments.

Sur ces appareils vient se fixer un masque buccal préférentiellement ou facial chez les enfants en bas âge qui ne savent pas encore correctement respirer par la bouche lors de l'administration du traitement. Cependant le dépôt des particules est moindre avec un masque facial.

Toujours concernant le dépôt des particules dans l'arbre respiratoire, il va dépendre de la taille des particules et de l'utilisation de l'aérosol. Et pour que le traitement soit le plus efficace possible, il faut qu'un maximum de particules médicamenteuses se dépose le plus loin possible dans l'arbre respiratoire.

Les différents types de dépôts des particules dans l'arbre respiratoire sont les suivants :

- **L'impaction** : Elle concerne les plus grosses particules et celles qui sont trop rapides. Elle se produit trop haut dans l'arbre respiratoire (gorge, de la trachée et des premiers carrefours des grosses bronches) pour que le médicament atteigne sa cible et surtout quand l'inspiration se fait par le nez. Il faut donc essayer de la limiter, en inspirant lentement et profondément.
- **La sédimentation** : Elle concerne les particules de taille moyenne qui ralentissent à mesure qu'elles progressent dans l'arbre bronchique. Elles se déposent au niveau des petites bronches. C'est ce mode de dépôt qui est recherché lors de l'administration des aérosols de médicament dans la mucoviscidose.

- **La diffusion :** Les plus petites particules, lorsqu'elles atteignent les alvéoles pulmonaires où le flux respiratoire est très faible, s'agitent facilement. Certaines rencontrent ainsi une paroi et s'y collent. Malheureusement, la plus grande partie des particules très fines ne se dépose pas du tout et est rejetée à l'extérieur lors de l'expiration. La diffusion des petites particules ne concerne donc qu'une petite quantité de médicament.

Pour résumer, les particules de taille supérieure à 5µm se déposent préférentiellement dans la sphère ORL (gorge, larynx), celles comprises entre 2 et 5µm dans les bronches et celles comprises entre 1 et 2µm dans le poumon profond (bronchioles et alvéoles).

L'efficacité du traitement dépend de la technique d'inhalation lors de la séance d'aérosol. Ainsi l'éducation thérapeutique du patient et/ou de ses parents est très importante. Voici quelques conseils de base qui peuvent être donnés au comptoir :

- Préparer l'aérosol après s'être lavé les mains.
- Ne pas mélanger différents médicaments dans la cuve du nébuliseur en cas d'incompatibilité médicamenteuse.
- Il faut être en position assise, le dos et la tête bien droits, permet une meilleure ventilation en limitant le risque d'impaction.
- Faire de grandes inspirations lentes, idéalement par la bouche et surtout pas par le nez où l'impaction est maximale.
- Eviter les inspirations trop rapides qui favoriseraient le dépôt du médicament au niveau de la langue et de la gorge.
- Avant d'expirer attendre quelques secondes pour permettre au médicament de se déposer au maximum au niveau pulmonaire.
- Expirer doucement pour permettre aux particules encore en suspension de se déposer et de ne pas être expulsées.
- N'enlever le masque que lorsque l'appareil est éteint pour profiter au maximum de la séance.

Pour le montage du masque sur l'appareil, on peut toujours le mettre en place sur l'aérosol pour montrer l'exemple si le patient et/ou ses parents ne savent pas comment le monter.

Pour ce qui est de l'entretien de l'appareil, il serait idéal d'utiliser du matériel à usage unique mais parfois pour des raisons économiques ceci n'est pas possible. De plus, les nébuliseurs à usage unique sont moins performants que ceux qui sont réutilisables. On recommandera donc un nettoyage à chaque utilisation à l'eau tiède savonneuse et une désinfection une fois par jour.

Plusieurs méthodes de désinfection sont possibles :

- **Méthode chimique** : Laisser tremper les pièces pendant 10 minutes et rincer à l'eau du robinet tout simplement. Changer tous les jours le liquide de désinfection dans lequel ont baigné les pièces des nébuliseurs.
 - Javel : 2 cuillères à soupes dans un litre d'eau.
 - Bactyneb®, Aniosyme® : à utiliser selon la notice du fabricant.
- **Méthode thermique** : ébullition pendant 5 minutes à l'eau déminéralisée ou passage au désinfecteur thermique (Nuk®).

Après avoir désinfecté le matériel, le séchage s'effectue avec un essuie-tout à usage unique non pelucheux ou à l'air libre. Le matériel est protégé dans un linge propre autre que celui utilisé pour le séchage et rangé dans un endroit propre et sec.

LES MEDICAMENTS :

Dans l'aérosolthérapie, on retrouve différents traitements :

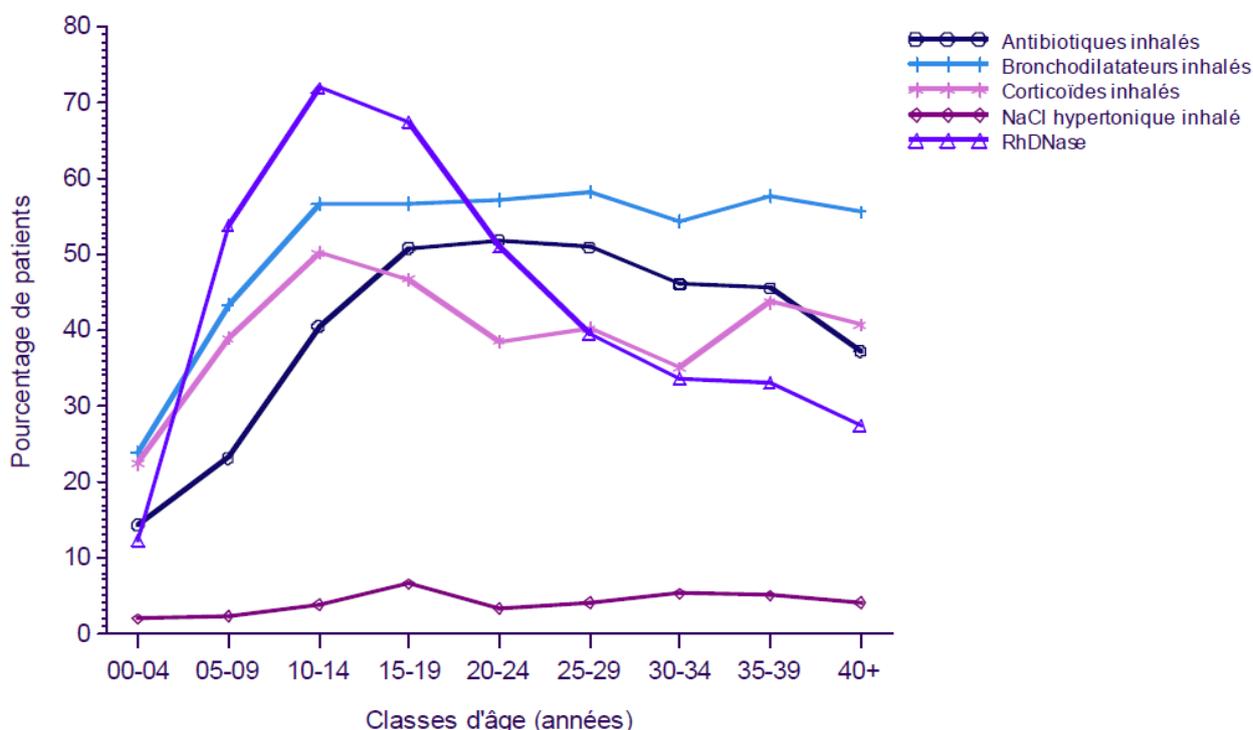


Figure 13 : Produits administrés par aérosolthérapie, par classes d'âge en 2012 (7)

- **RhDNase (Pulmozyme®) : (35, 36 et 37)**

Egalement appelée dornase alpha, cette enzyme obtenue par génie génétique est une protéine recombinante humaine, identique à la désoxyribonucléase humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire (notamment celui des leucocytes retrouvés dans le mucus) donc qui réduit l'encombrement bronchique et améliore la clairance muco-ciliaire des sujets atteints de mucoviscidose. En d'autres termes, elle fluidifie les sécrétions bronchiques qui sont alors plus facilement expectorées.

Elle est indiquée dans le traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer les fonctions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose de plus de 5 ans et dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue.

Ce médicament est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle avec renouvellement non restreint, de plus il est disponible en ville donc le pharmacien d'officine peut être amené à le délivrer.

Le Pulmozyme® se présente sous la forme d'une solution pour inhalation par nébulisation, claire et incolore, sous forme d'ampoules à usage unique contenant 2,5mL à raison de 1000 unités par 1mL, soit 2500 unités par ampoule. Il se conserve entre 2 et 8°C.

Cette solution s'administre à l'aide d'un nébuliseur pneumatique à raison d'une séance de nébulisation par jour.

La posologie est d'une à deux séances par 24h à raison d'une ampoule par séance, soit 2,5 ou 5mL.

Les effets indésirables sont variés. Principalement, on retrouvera des pharyngites, un enrrouement spontanément résolutifs. En début de traitement, il peut y avoir une diminution de la fonction respiratoire avec augmentation de la sécrétion du mucus bronchique, des douleurs thoraciques, une dyspepsie. En cas de complications de la maladie, il est tout de même bien toléré.

- **Antibiotiques inhalés :**

Les antibiotiques inhalés sont développés dans la partie Antibiothérapie avec les autres voies d'administration possibles pour les antibiotiques.

Aujourd'hui, par voie inhalée, on retrouve seulement la Tobramycine (TOBI®) et la Colistine (Colimycine®) dans le traitement contre *Pseudomonas aeruginosa*.

- **Bronchodilatateurs inhalés : (34, 35, 36, 37 et 38)**

Trois situations peuvent justifier l'utilisation des β 2-mimétiques :

- **Les périodes d'exacerbations :** l'utilisation des β 2-mimétiques de courte durée d'action en nébulisation permet une amélioration des paramètres fonctionnels. Chez les patients avec une atteinte respiratoire sévère, leur utilisation doit rester prudente en raison des risques de désaturation en oxygène. La voie intraveineuse permettrait un retour plus rapide aux valeurs de référence.
- **En période stable :** l'utilisation des β 2 mimétiques au long cours. L'indication est clinique et motivée par la gêne respiratoire (toux, dyspnée, tolérance à l'effort, etc.). Cependant, un bénéfice clinique de cette classe thérapeutique conduit à recommander en fonction de la symptomatologie des β 2 mimétiques de courte et/ou de longue durée d'action, pour lesquels le bénéfice clinique sera régulièrement évalué.
- **Avant le début de la séance de kinésithérapie :** la nébulisation de β 2 mimétiques de courte durée d'action améliore le drainage bronchique.

Les bronchodilatateurs sont répartis en deux familles :

- **β 2 mimétiques de courte durée d'action :**
 - . Salbutamol (Ventoline®, Airomir®, Ventilastin®) :

Le Salbutamol est retrouvé sous forme d'inhalateur doseur avec gaz propulseur (Ventoline®, Airomir®, Ventilastin®) ou en solution pour nébuliseur (Ventoline®).

Il est utilisé à raison de une à deux bouffée(s) de 100 μ g lors de la crise d'asthme. L'administration peut être répétée après quelques minutes.

Il peut également être utilisé en prévention de l'effort, une demi-heure avant l'effort.

Les effets indésirables sont de possibles crampes musculaires et de rares céphalées, vertiges et palpitations.

- . Terbutaline (Bricanyl®) :

Ce produit existe en inhalateur doseur et en solution pour inhalation par nébuliseur.

La posologie est d'une inhalation de 500 μ g lors de l'exacerbation ; l'administration peut être répétée après plusieurs minutes. Ce bronchodilatateur peut être également utilisé en prévention de l'effort tout comme le salbutamol.

Un surdosage peut entraîner un risque de tachycardie, des tremblements, des nausées et vomissements. Ces signes imposent l'arrêt du traitement.

○ **β2 mimétiques de longue durée d'action :**

- Formotérol (Foradil® ; en association avec Béclométazone : Innovair® ; en association avec Budésonide : Symbicort®) :

Il est retrouvé sous forme d'inhalateur doseur.

La posologie :

- Adultes : 12 µg, 2 fois par jour, maximum 48 µg/jour en traitement de fond ; et 12 à 24 µg 30 minutes avant l'effort.
- Enfants : 50 µg, 2 fois par jour en traitement de fond ; et 12 à 24 µg 30 minutes avant l'effort chez les enfants de plus de 5ans.

Les effets indésirables sont les mêmes que pour le Salbutamol.

- Salmétérol (Sérévent® ; en association avec Fluticasone : Sérétide®) :

Le Sérévent® et le Sérétide® existent sous forme d'inhalateur doseur simple ou Diskus.

La posologie est de 50 µg deux fois par jour, maximum 200 µg/jour pour le traitement de fond ; 50 µg trente minutes avant l'effort.

Les effets indésirables sont de possible crampes musculaires et de rares tremblements des extrémités, céphalées, vertiges et tachycardie.

Pour le cas du Sérétide®, on rappellera de bien se rincer la bouche après l'administration comme pour tous les corticoïdes inhalés.

- Indacatérol (Onbrez®, Oslif®) :

Il existe sous forme d'inhalateur avec gélules.

La posologie est de 150 µg/jour, maximum 300 µg, en une prise. Seulement chez l'adulte de plus de 18 ans.

Les principaux effets indésirables sont des rhinopharyngites, toux, sinusites, céphalées.

Dans ce cas là, l'administration se fait par aspiration et non par activation d'un mécanisme.

- **Les anticholinergiques** ne sont pas recommandés faute d'une efficacité démontrée. Il a même été décrit un effet délétère sur la rhéologie du mucus et une possible diminution de la clairance muco-ciliaire.

Au comptoir : lors de l'utilisation d'inhalateurs doseurs en spray, on expliquera leur utilisation : vider les poumons le plus possible puis inhaler en même temps qu'on appuie sur l'inhalateur, ensuite il faut faire une pause de quelques secondes pour laisser le produit se déposer au niveau des bronches, puis seulement expirer. Faire comme cela à chaque dose.

Pour les patients ayant des difficultés à synchroniser l'inspiration et l'activation de l'inhalateur, on pourra conseiller l'utilisation d'une chambre d'inhalation.

- **Corticoïdes inhalés : (35, 36, 37 et 38)**

Ce sont des anti-inflammatoires. La présence d'un asthme associé peut justifier leur usage mais ils ne sont pas recommandés dans le traitement de la mucoviscidose et pourtant tout de même assez prescrits.

En cas d'aspergillose traitée par Sporanox® (Itraconazole), l'association de corticoïdes inhalés peut favoriser l'apparition d'une insuffisance des glandes surrénales.

Comme pour les bronchodilatateurs, les formes en aérosols doseurs et en poudre sèche sont largement plus utilisées que celles destinées à la nébulisation.

Les molécules utilisées sont la Béclométhasone (Béclojet®, Béclospray®, Qvar® pour les aérosols doseurs et Béclospin® pour les suspensions pour inhalation) et le Budésonide (Miflonil®, Novopulmon®, Pulmicort®).

Au comptoir : on n'hésitera pas à ouvrir les boîtes des aérosols doseurs ou à sortir un prototype pour expliquer le fonctionnement du dispositif.

On rappellera bien au patient et/ou à ses parents de bien se rincer la bouche après l'administration de l'aérosol corticoïde pour éviter les candidoses oro-pharyngées.

- **Sérum salé hypertonique inhalé (MucoClear®) : (35, 39)**

Le sérum salé hypertonique fluidifie les sécrétions bronchiques en augmentant leur hydratation. Les études ont montré une amélioration à court terme de la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose et une diminution des exacerbations.

Il est indiqué chez les patients de plus de 6ans atteints de mucoviscidose dont le VEMS est supérieur ou égal à 40% de la valeur théorique et en cas d'échec ou d'intolérance de Pulmozyme®.

La prescription initiale est réalisée par le médecin du Centre de Ressources et Compétence de la Mucoviscidose. Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation clinique et fonctionnelle à 3 et 6-12 mois avant poursuite. La première séance de nébulisation doit être réalisée à l'hôpital pour évaluer la tolérance.

MucoClear® 6 % se présente sous la forme d'ampoules uni-dose de 4 ml prêtes à l'emploi, non remboursées à ce jour.

L'inhalation de bronchodilateurs avant la nébulisation est recommandée en raison du risque de bronchospasme. Une toux d'irritation est fréquente mais diminue habituellement avec le temps.

- **Autres traitements inhalés (40) :**

- **Thérapie génique :**

Depuis la découverte du gène en 1989, il y a eu plusieurs essais de thérapie génique par voie inhalée. Malheureusement, ces essais ont montré une efficacité modérée et limitée dans le temps (durée d'efficacité maximale de 40 jours).

- **Mannitol (Bronchitol®) (41) :**

C'est un monosaccharide utilisé comme agent osmotique. Il induit ainsi un afflux de l'eau dans les sécrétions des voies aériennes donc le mucus est plus facilement évacué des poumons.

Il est soumis à prescription initiale hospitalière et est un médicament orphelin.

Il est utilisé chez les adultes de plus de 18ans en traitement d'appoint de ceux vus précédemment s'ils ne sont pas suffisants.

VII.C.2)b) Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (36, 37 et 38)

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés dans la prise en charge de la mucoviscidose. En effet, trop peu d'études ont été faites pour pouvoir en évaluer leur rapport bénéfice/risque.

Seul l'ibuprofène a été administré avec des taux sériques supérieurs ou égaux à 50 µg/mL. La qualité de vie n'a pas été étudiée. Par contre, les effets secondaires ne sont pas négligeables : épistaxis, hémorragie digestive et insuffisance rénale lorsqu'il y a une association avec un traitement par aminosides.

Il reste donc peu utilisé. En 2002, moins de 5 % des patients en France recevaient de l'ibuprofène au long cours contre 8 % aux États-Unis.

Au comptoir : on conseillera une prise proche ou lors des repas pour minimiser les effets digestifs de type : brûlures d'estomac, épistaxis, hémorragie digestive. En effet, le bol alimentaire sert de tampon et diminue ainsi l'acidité de l'estomac.

VII.C.2)c) Antibiothérapie (34, 36 et 37)

La posologie des antibiotiques et la durée du traitement doivent être adaptées à la sensibilité des germes aux antibiotiques et aux caractéristiques pharmacocinétiques de chacun des patients. De plus, les posologies recommandées par les plupart des équipes spécialisées restent encore mal définies et correspondent rarement à l'AMM des produits.

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, la prévalence de l'allergie aux β-lactamines est plus importante que dans la population générale. Elle touche 6 à 22 % des patients. L'Aztréonam (Azactam®) fait partie des antibiotiques les moins allergisants.

L'hépto-toxicité des β-lactamines doit être surveillée à chaque cure par un dosage des transaminases.

L'ototoxicité des aminosides est recherchée par un audiogramme haute fréquence tous les ans. La néphrotoxicité doit être surveillée par des dosages sériques du taux résiduel. Un contrôle de la créatininémie à chaque cure est recommandé.

- **Antibiothérapie contre *Haemophilus influenzae* :**

Les principales molécules utilisées sont l'Amoxicilline + Acide clavulanique (Augmentin®), une céphalosporine de 2^{ème} génération comme Cefuroxime-axétil (Zinnat®) ou de 3^{ème} génération comme Cefpodoxime-proxétil (Orelox®) en monothérapie.

- Amoxicilline + Acide clavulanique (Augmentin®) :

Il s'agit d'une pénicilline A associée à un inhibiteur de β -lactamases qui permet de rendre leur activité bactéricide aux pénicillines sur les souches bactériennes résistantes par production de pénicillinases.

Cette association est indiquée notamment dans les infections ORL et respiratoires à *Haemophilus influenzae*.

La posologie pour les enfants est de 80 mg/kg/j en trois prises, mesurée grâce à la pipette dose/poids adaptée à la suspension buvable, sans dépasser 3 g/j.

La posologie pour les adultes est d'1g trois fois par jour avec des comprimés dosés à 500mg/62,5mg ou des sachets dosés à 1g/125mg.

Les principaux effets indésirables sont les allergies, les troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements principalement), candidoses digestives.

Au comptoir : s'il y a apparition de troubles digestifs on conseillera au patient une bonne réhydratation en cas de diarrhées, éviter les aliments qui les favorisent (lait cru, crudités et fruits) et privilégier les aliments qui les freinent (féculents). On pourra également conseiller la prise de ferments lactiques pour rééquilibrer la flore intestinale.

- Cefuroxime-axétil (Zinnat®) :

Il s'agit d'une céphalosporine de 2^{ème} génération active notamment sur *Haemophilus influenzae*.

Elle est également indiquée dans les infections bronchopulmonaire à *Haemophilus influenzae*.

La posologie pour les enfants est de 30mg/kg/jour sans dépasser les 500mg/jour, mesurée grâce à la pipette dose/poids adaptée à la suspension buvable.

La posologie pour les adultes est de 500mg/jour, en sachets ou comprimés.

Dans les deux cas, la prise se fait en 2 prises espacées de 12 heures, après le repas.

Les principaux effets indésirables sont les allergies principalement et peu de troubles digestifs.

○ Cefpodoxime-proxétil (Orelox®) :

C'est une céphalosporine de 3^{ème} génération également active sur *Haemophilus influenzae* et donc également indiquée dans les infections bronchiques, pulmonaires et ORL.

La posologie pour les enfants et nourrissons est de 8mg/kg/jour, mesurée grâce à la pipette dose/poids adaptée à la suspension buvable.

La posologie pour adultes est de 400mg/jour, en comprimés.

Dans les deux cas, la prise se fait en 2 prises espacées de 12 heures, au cours ou à la fin des repas.

• **Antibiothérapie contre *Staphylococcus aureus* :**

On distingue les souches de SA sensibles à la méticilline (SASM), les plus fréquentes, et les souches de SA résistants à la méticilline (SARM), parfois difficiles à traiter et dont la prévalence augmente (34).

Compte tenu des risques liés à la prévalence croissante des SARM et à leur transmission interhumaine, la mise en œuvre de mesures d'hygiène strictes est indispensable, que ce soit à domicile ou à l'hôpital.

L'antibiothérapie anti-staphylococcique peut être de 3 types (34) :

- Traitement prophylactique primaire,
- Traitement des exacerbations,
- Traitement prophylactique secondaire.

○ Antibioprophylaxie primaire :

C'est la mise en route d'un traitement antibiotique préventif avant l'identification de *Staphylococcus aureus* dans les sécrétions bronchiques. Elle n'est pas recommandée chez le nourrisson et l'enfant atteint de mucoviscidose. Des études ont montré que cette prophylaxie anti-staphylococcique est à l'origine d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* plus fréquente et plus précoce.

○ Traitement des exacerbations :

Au cours des exacerbations, l'antibiothérapie est recommandée, mais aucune étude randomisée ne permet à l'heure actuelle de recommander un protocole thérapeutique précis.

. Infections à SASM :

Le SASM est sensible à de nombreux antibiotiques (Amoxicilline + Acide clavulanique, Acide fusidique en association, Rifampicine,...). On peut recommander l'Oxacilline ou la Cloxacilline, associée ou non à l'Acide fusidique. En effet, le traitement recommandé en première intention est une β -lactamine per os, associée ou non à l'Acide fusidique.

En cas d'allergie à la pénicilline, l'association Acide fusidique (Fucidine®) – Rifampicine (Rifadine®) est proposée.

En cas d'infection concomitante à SA et à HI, l'association Amoxicilline - Acide clavulanique est proposée.

La voie orale est recommandée dans la majorité des cas, la voie parentérale n'ayant pas montré une efficacité supérieure. Néanmoins dans certaines exacerbations sévères, la voie intraveineuse peut être utilisée.

Les antibiotiques sont utilisés aux doses maximales autorisées compte tenu de leurs particularités pharmacocinétiques chez ces patients : augmentation du volume de distribution et des clairances hépatique et rénale.

L'infection à SASM est traitée per os pendant une durée d'au moins 14 jours.

La persistance de SASM au-delà de 14 jours de traitement fait discuter selon l'état clinique un traitement prolongé de 1 à 3 mois par une β -lactamine.

. Infections à SARM :

Les antibiotiques les plus régulièrement actifs sont :

- la Pristinamycine (Pyostacine®) : 50mg/kg/jour pour les enfants, 2 à 3g/jour pour les adultes ; en 2 ou 3 prises au moment des repas. Les principaux effets indésirables sont les troubles digestifs.
- la Rifampicine (Rifadine®) : 10mg/kg/jour chez le nourrisson de moins d'1 mois ; 10 à 20mg/kg/jour jusqu'à 7ans ; 8 à 12mg/kg/jour au-delà de 7ans ; 10mg/kg/jour chez l'adulte. Nécessite une surveillance hépatique.

La bithérapie Pristinamycine - Rifampicine est recommandée en première intention.

Les alternatives comprennent également les glycopeptides, Vancomycine (Vancocine®) et Téricoplanine (Targocid®) réservés au milieu hospitalier.

Le linézolide (Zyvoxid®), antibiotique bactériostatique faisant partie des oxazolidinones et réservé au milieu hospitalier, pourrait constituer une alternative intéressante chez les patients réfractaires aux traitements classiques.

Aucune étude n'a montré la supériorité de la voie intraveineuse sur la voie orale, mais dans les formes graves, elle peut être justifiée.

- Antibioprophylaxie secondaire :

Malgré des traitements adaptés et précoces, l'éradication du SA n'est généralement que transitoire. Un traitement d'entretien, aussi appelé prophylaxie secondaire, se discute afin d'éviter la réapparition rapide des symptômes respiratoires.

- . Infections à SASM :

Un traitement antistaphylococcique continu per os est recommandé. Une antibiothérapie continue par une seule molécule (Oxacilline Cloxacilline® ou Minocycline Mynocine® proposée chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans) est conseillée.

Le linézolide trouverait également sa place dans ces situations.

La durée de traitement préconisée varie de 1 à 3 mois.

Au comptoir : Sous tétracycline, il faudra mettre en garde le patient de la photosensibilisation et cela jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement. On conseillera donc d'éviter une exposition solaire aux heures d'ensoleillement maximal et/ou l'utilisation d'un écran total.

On le préviendra également à propos du risque de tendinopathies et de rupture du tendon d'Achille.

- . Infections à SARM :

Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt des traitements au long cours.

Les traitements suivants ont été étudiés :

- Traitement oral prolongé : L'étude du traitement oral prolongé de 6 mois associant Rifampicine et Acide fusidique a été rapporté par une équipe australienne. Le traitement réduit de façon significative la colonisation et une amélioration clinique des patients. La fonction respiratoire n'est cependant pas modifiée.

Le linézolide fait l'objet d'essais thérapeutiques dans cette situation.

- Nébulisations : Les nébulisations de Vancomycine (hors AMM) ne sont pas recommandées en raison des risques et de la gravité de l'émergence de souches de staphylocoques et d'entérocoques résistantes à la Vancomycine.

- **Antibiothérapie contre *Pseudomonas aeruginosa* :**

L'infection à *PA* constitue un tournant évolutif péjoratif de la mucoviscidose : l'objectif est de retarder le plus possible la primocolonisation. Les traitements antibiotiques préventifs de la primocolonisation ne sont pas recommandés dans l'attente du résultat des études en cours. La prophylaxie primaire repose avant tout sur des mesures d'hygiène au domicile comme à l'hôpital.

L'antibiothérapie dirigée contre *PA* représente un progrès majeur dans le traitement de la mucoviscidose : en effet, une prise en charge efficace de la primocolonisation et de l'infection est associée à une amélioration significative du pronostic.

La primocolonisation se fait habituellement par des souches sauvages, sensibles aux antibiotiques habituels. Le passage à la chronicité se traduit par des modifications des souches qui s'adaptent au milieu en sécrétant des quantités importantes d'un exo-polysaccharide visqueux (alginate) qui lui confère un aspect mucoïde sur les milieux de culture. Ce biofilm épais, adhérent, diminue fortement l'efficacité bactéricide des antibiotiques, en particulier celle des aminosides.

L'antibiogramme est nécessaire sur toutes les souches de *PA* isolées. L'existence de souches multirésistantes, définies par la résistance à au moins 2 familles d'antibiotiques habituellement utilisées (β -lactamines, aminosides, fluoroquinolones), justifie des études in vitro d'associations d'antibiotiques.

- Voies d'administration utilisées :

Les antibiotiques disponibles sont utilisés soit seuls, soit en association, par voie orale, intraveineuse ou inhalée selon le stade et la gravité de l'infection, à des doses élevées éventuellement hors AMM.

- Stratégie antibiotique :
 - . Primocolonisation :

Le traitement précoce et intensif permet de retarder le passage à la chronicité, stade à partir duquel l'éradication de *PA* devient impossible. Aucun consensus international n'a validé le meilleur protocole.

La plupart des hôpitaux français utilisent l'association de 2 antibiotiques bactéricides par voie intraveineuse pendant 14 à 21 jours (β -lactamine + aminoside), suivis ou non d'aérosols de Colistine Colimycine® pendant 3 à 6 mois. Les β -lactamines sont prescrites en 3 à 4 injections quotidiennes ou en perfusion continue avec une céphalosporine de 3^{ème} génération comme Ceftazidime (Fortum®). L'aminoside le plus utilisé est la Tobramycine (Nebcine®) en dose unique journalière de moindre toxicité.

Le Fortum® est une solution injectable, disponible dans les dosages : 250mg, 500mg, 1g et 2g. La posologie pour les enfants est de 100 à 200 mg/kg et pour les adultes de 6g/jour. C'est un médicament soumis à une prescription hospitalière.

La Nebcine® est une solution injectable, disponible dans les dosages : 25mg, 75mg et 100mg. La posologie pour les enfants comme pour les adultes est de 10 mg/kg/jour en 3 prises. Ce médicament a pour principaux effets indésirables néphrotoxicité et ototoxicité.

- . Infections chroniques :

À ce stade de l'infection, le traitement antibiotique a pour but de diminuer l'inoculum bactérien, d'espacer les exacerbations au maximum et de ralentir la dégradation pulmonaire.

Il est recommandé de traiter les exacerbations. La voie intraveineuse est préférée. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. Une bithérapie est recommandée afin d'éviter l'émergence de souches résistantes. L'association d'une β -lactamine et de la Tobramycine (Nebcine®) est recommandée pendant au moins 14 jours.

Les β -lactamines utilisées sont généralement la Ceftazidime (Fortum®), la Pipéracilline/Tazobactam (Tazocilline®) ou l'Imipénem (Tienam®).

La Tazocilline® a pour posologie : chez l'adulte 4 g/500 mg toutes les 8 heures (soit 12 g/1,5 g par jour). La posologie dépend de la sévérité et de la localisation de l'infection, ainsi que du poids du malade. Elle peut être augmentée jusqu'à 4 g/500 mg toutes les 6 heures (soit 16 g/2 g par jour) et chez l'enfant de plus de 12 ans 240 mg/30 mg à 320 mg/40 mg/kg/jour, répartis en 3 à 4 perfusions. Le Tazobactam est un inhibiteur de β -lactamases comme l'Acide clavulanique dans l'Augmentin®. Ce médicament, précédemment réservé au milieu hospitalier est sorti en 2014 en ville.

Le Tienam® a pour posologie : chez les adultes 4g/jour et chez les enfants 60 mg/kg/jour.

En cas de souches multirésistantes, une trithérapie, peut être proposée en associant à la bithérapie la Ciprofloxacine (Ciflox®) per os, à la posologie de 40mg/kg/jour comme dans la primocolonisation.

Pour ce qui est de l'infection chronique, les cures d'antibiotiques par voie IV tous les 3 mois ou uniquement lors des exacerbations ne montrent pas de meilleur résultat dans une étude danoise (34).

Comme dit précédemment, l'administration par aérosol des antibiotiques actifs sur le *Pseudomonas aeruginosa* présente plusieurs avantages : agir directement au niveau du site de l'infection, atteindre des concentrations très efficaces, réduire ou supprimer les éventuels effets toxiques liés à la voie intraveineuse. Ainsi, le traitement d'entretien par les antibiotiques inhalés est une alternative efficace.

Les antibiotiques nébulisés sont prescrits dans les cas suivants (35) :

- Le traitement de fond de patients colonisés chroniques à *P. aeruginosa* ;
- Le traitement après primocolonisation pour empêcher ou retarder l'infection chronique à *P. aeruginosa* ;

La nébulisation est à réaliser plutôt après la séance de kinésithérapie ou d'auto-drainage pour permettre un meilleur dépôt du médicament dans les bronches. Actuellement, seuls deux antibiotiques sont autorisés pour la voie inhalée en France (36, 37) :

- Colistine (Colimycine®) :

C'est un polypeptide qui se présente sous la forme d'un flacon de poudre de 1 MUI à diluer avec une ampoule de solvant de 3 mL. Cette préparation doit être minutieuse pour éviter la formation de mousse. Le laisser reposer avant de le vider délicatement dans le nébuliseur.

La posologie est de 2 à 6 MUI/jour en une à trois séances par jour (35).

Les principaux effets indésirables sont un risque de néphrotoxicité, des bronchospasmes et une altération de la voix.

- Tobramycine (TOBI®, Nebcine®) :

C'est un aminoside qui se présente sous la forme d'ampoules prêtes à l'emploi de 5 ml qui se conservent au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Hors du réfrigérateur ou si la réfrigération est impossible, il peut être conservé jusqu'à 25°C pendant 28 jours au maximum.

Le traitement se fait par cure de 28 jours, suivie d'une pause de 28 jours sans traitement. Ce schéma est possible à partir de l'âge de 6 ans avec une posologie de 300 mg deux fois par jour. Ce traitement est maintenu tant qu'il existe un bénéfice clinique, la durée de traitement validée par l'AMM étant de 96 semaines. Des signes minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle

respiratoire doivent faire recourir à une cure intraveineuse d'antibiotiques. De ce fait, les cures systématiques intraveineuses trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures intraveineuses répétées.

Les effets indésirables sont une altération de la voix de type enrouement, des sifflements ou bourdonnements d'oreille, des difficultés respiratoires, toux et pharyngite.

Il faut favoriser au maximum, si possible, les traitements à domicile. La mise à disposition de diffuseurs portables et de sets de perfusion prêts à l'emploi facilite la pratique ambulatoire. Le capital veineux des patients doit au maximum être respecté et la mise en place de dispositifs à chambre implantable est facilement indiquée.

- **Antibiothérapie contre *Burkholderia cepacia* :**

Burkholderia cepacia se caractérise par une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques. Cependant des antibiotiques restent actifs sur cette souche : les β -lactamines, Ceftazidime (Fortum®), Ciprofloxacine (Ciflox®), Pipéracilline + Tazobactam (Tazocilline®), Méropénem (Méronem®).

- **Cas particulier de l'Azithromycine :**

Les macrolides (dont Azithromycine, Zithromax®) ont des effets anti-inflammatoires bien démontrés in vitro. Ils réduisent la production des cytokines pro-inflammatoires et limitent l'adhérence de *P. aeruginosa* ainsi que la production de radicaux libres et de l'élastase.

Lors d'une étude, elle est administrée au long cours et il a été constaté une diminution de la dégradation des fonctions respiratoires et surtout une diminution du nombre d'exacerbations sont constatées dans le groupe traité versus le groupe placebo. Cependant chez les patients les plus sévèrement atteints, un effet délétère peut être constaté avec une aggravation des fonctions respiratoires (38).

Les résultats de tolérance sont bons mais tous les patients n'ont pas un bénéfice de ce traitement.

A l'apparition d'une aggravation des fonctions respiratoires inexpliquées, il faut arrêter le traitement.

Dans tous les cas, la poursuite du traitement doit être réévaluée à 3 mois (34).

La posologie enfant est de 20mg/kg/jour et est administré sous forme de suspension buvable à l'aide d'une pipette dose/poids en une prise quotidienne, sans dépasser les 500mg/jour.

La posologie adulte est de 500mg/jour et est administré sous forme de comprimés dosés à 250mg, en une prise quotidienne.

Ses principaux effets indésirables sont les troubles digestifs et quelques risques d'hépatites.

VII.C.2)d) Corticoïdes oraux

La corticothérapie per os a deux indications reconnues (**34 et 38**) :

- L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.
- La non-amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation. Au-delà de ce terme, la poursuite du traitement antibiotique est donc associée à une corticothérapie per os.

Elle est recommandée en cures courtes du fait de ses effets délétères sur l'équilibre glycémique et la croissance. De plus, le risque de favoriser l'émergence d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas exclue.

Son utilisation doit être contrôlée et adaptée à chaque patient.

La dose conseillée est comprise entre 1 et 2 mg/kg/j chez l'enfant et de 1 mg/kg/j chez l'adulte en cure n'excédant pas 2 semaines avec une diminution rapide des doses. Il semble utile de conseiller un contrôle de la glycémie postprandiale pendant la durée du traitement.

Au comptoir : on rappellera qu'il ne faut surtout pas arrêter le traitement s'il est de longue durée. Il faudra diminuer les doses petit à petit par palier (en principe le médecin l'explique sur la prescription).

Pour prévenir ou limiter les complications attendues par une corticothérapie au long cours, on conseillera de :

- Diminuer :
 - . Apport glucidique : les corticoïdes ont une action hyperglycémiant.
 - . Apport lipidique : il y a une redistribution des lipides de manière particulière, avec accumulation au niveau de la face et du dos Attention donc aux pâtisseries, viennoiseries ou bien les charcuteries ! Privilégier les huiles végétales riches en oméga-3.
 - . la consommation de sel : les corticoïdes favorisent la rétention hydrosodée.
- Augmenter :
 - . Fraction protéique (viandes, poissons) : les corticoïdes entraînent une fonte musculaire.
 - . Apport en vitamine D et calcium (laitages, eaux enrichies en calcium et pauvres en sodium, telles Courmayeur, Contrex®) : les corticoïdes perturbent le métabolisme phosphocalcique et augmentent les risques d'ostéoporose, et ce dès 3 mois de traitement pour des doses > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone. En plus, de ces mesures, 30 minutes d'activité physique sont recommandées, dans la mesure du possible. D'autant plus qu'une exposition au soleil permet la synthèse de vitamine D.

VII.C.2)e) Oxygénothérapie

Avec l'évolution de la maladie et de ses symptômes notamment la dégradation pulmonaire qui entraîne une hypoxie, il s'avère que les patients finissent par avoir besoin d'une oxygénothérapie à long terme (> 15h/jour) ou à court terme (< 15h/j).

Différentes tailles de bouteilles existent ainsi les patients peuvent en avoir une de grande taille au domicile et une pour la déambulation.

Au comptoir : nous pouvons très bien être amenés à dispenser de l'oxygène donc à conseiller sur ce dernier. Il existe trois sources différentes d'oxygène possible : les bouteilles sous pression, les concentrateurs d'oxygène et l'oxygène liquide (42).

Lors de la manipulation des bouteilles :

- Toujours ouvrir la bouteille en position verticale
- Par rapport à la bouteille, se placer toujours du côté opposé au manodétendeur
- Ouvrir progressivement le robinet sans jamais forcer
- Ne jamais ouvrir le débitmètre avant le robinet : il doit toujours être à zéro lors de l'ouverture du robinet
- Ouvrir le débitmètre de manière progressive
- En cas de bruit anormal, crépitements, ronflement, fermer le robinet immédiatement, en se tenant derrière la bouteille
- Ne jamais utiliser de graisses, de solvants et d'outils pour la manipulation des robinets
- Ne jamais soulever la bouteille par le robinet

Pendant l'utilisation :

- Ne pas fumer
- Ne pas s'approcher d'une flamme
- Ne pas graisser
- Ne pas s'enduire le visage et/ou les mains de corps gras
- Ne jamais utiliser de générateur d'aérosol (laque, désodorisant...) : leur gaz propulseur est toujours un excellent carburant, en général du butane ou du propane...

Entretien concentrateur :

Il faut toujours garder propre et sec le filtre placé à l'entrée de l'appareil. Lorsque le concentrateur est débranché, le filtre mousse d'entrée d'air doit être nettoyé au moins une fois par semaine.

- Après démontage du filtre, dépoussiérer le filtre en le secouant ou en passant l'aspirateur.
- Le rincer à l'eau claire sans savon et le faire sécher avant de le remettre en place.
- Penser à dépoussiérer le concentrateur régulièrement.

VII.D. PRISE EN CHARGE DIGESTIVE

Dans la prise en charge digestive, de nombreux et différents traitements sont possibles.

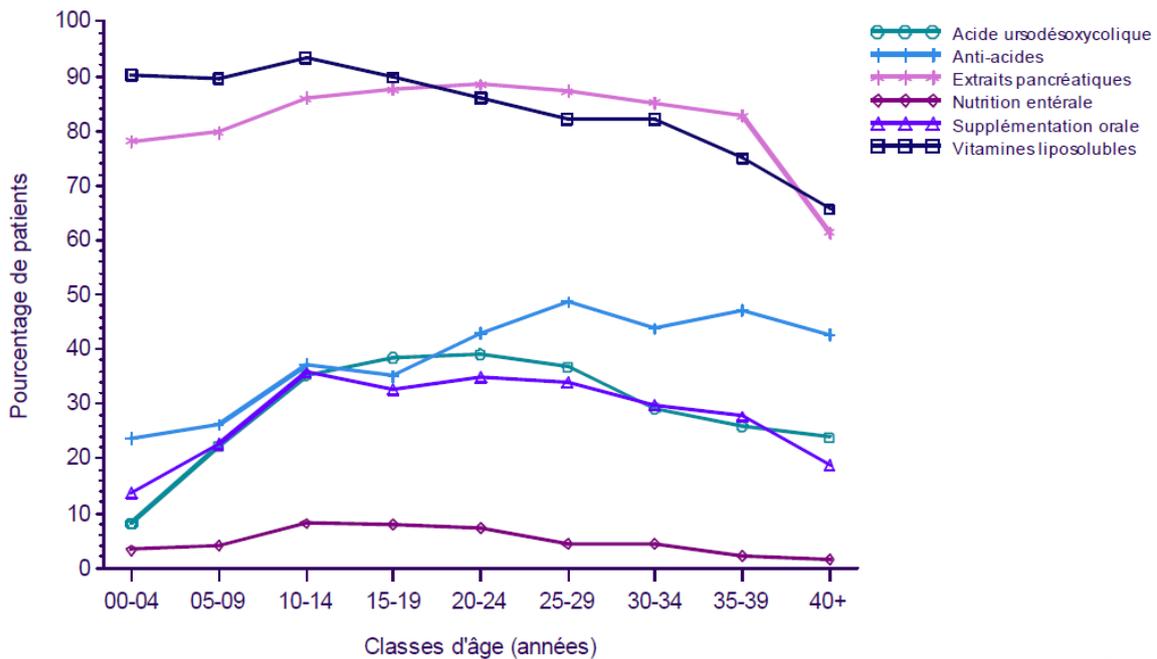


Figure 14 : Thérapeutiques à visée hépatique, digestive et nutritionnelle, par classes d'âge en 2012 (7)

VII.D.1) Acide ursodésoxycolique (23, 36 et 37)

L'acide ursodésoxycolique (Délursan®, Ursolvan®) est un acide biliaire qui rétablit l'équilibre entre les constituants de la bile ce qui permet une dissolution progressive des calculs de cholestérol pur dans 70% des cas.

Ce sel biliaire protège les cellules des effets toxiques d'autres acides biliaires et facilite l'écoulement de la bile. Son administration prolongée permet une amélioration des taux sériques d'enzymes hépatiques et même leur normalisation dans près de la moitié des cas.

Il est ainsi indiqué dans les lithiases biliaires et hépatopathies cholestatiques chroniques telles que la cirrhose biliaire primitive et les atteintes hépatiques dans la mucoviscidose.

Il est retrouvé sous forme de comprimé à 250mg pour le Délursan® et à 250mg ou 500mg pour le Cholurso®, et sous forme de gélules à 200mg pour l'Urosolvan®.

La posologie est de 20mg/kg/jour en 2 prises matin et soir, au moment des repas.

Les principaux effets indésirables sont un prurit en début de traitement et des diarrhées dose-dépendantes qui restent rares.

Au cours des 3 premiers mois de traitement, les tests fonctionnels hépatiques (ASAT, ALAT, γ GT) doivent être contrôlés toutes les 4 semaines puis tous les 3 mois.

VII.D.2) Extraits pancréatiques (36, 37)

Chez les patient insuffisants pancréatique, comme vu précédemment, il y a un déficit en enzymes pancréatiques ce qui entraîne chez eux une malabsorption des nutriments et donc des carences.

Pour palier à ce problème, il existe des extraits pancréatiques (lipases, protéases, amylases) :

- Créon® : microgranules gastro-résistants sous forme de gélules dosées à 12 000 U ou 25 000 U de lipase.
- Eurobiol® : microgranules gastro-résistants sous forme de gélules dosées à 25 000 U de lipase ou granulés non gastro-résistants pour le dosage 12 500 U (30 granulés/cuillère doseuse = 12 500 U de lipase).

Posologie conseillée :

- Adulte : 250 000 U de lipase/jour.
- Enfant : 10 000 U de lipase/jour.
- Nourrisson : 2 000 à 4 000 U de lipase pour 120mL de préparation alimentaire.

En cas de surdosage, il y a un risque de constipation sévère.

Au comptoir : conseiller d'utiliser des doses progressives sans dépasser les doses préconisées et réduire la posologie en cas de constipation.

On peut également rappeler que chez les nourrissons et le jeune enfant ou adulte incapable d'avaler, les gélules gastro-résistantes peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à un liquide ou aliment semi-liquide. Cependant, en aucun cas les micro-granules ne doivent être croqués ou mâchés.

Pour ce qui est de la prise à proprement parlé, elle doit être faite au cours des repas (collation) avec la moitié en début de repas et le reste en fin de repas.

VII.D.3) Vitamines liposolubles (36 et 37)

Chez les patients insuffisants pancréatiques, l'apport en vitamines liposolubles A, D, E et K est primordial.

L'avantage est qu'il existe un médicament regroupant les vitamines A, D et E : l'Uvesterol ADEC®. Pour la vitamine K, il existe la Vitamine K1 Roche®.

- Uvesterol ADEC® :

Ce sont des gouttes buvables avec une pipette graduée à 1 mL dite seringoutte.

La posologie est en principe d'1 mL par jour.

Au comptoir :

On pourra conseiller sur le mode d'administration :

- . Il faut utiliser exclusivement la seringoutte pour le dosage du médicament.
- . L'enfant doit être en position semi-assise pour la tétée pour limiter le risque de fausse-route. L'idéal est de laisser téter avec l'extrémité de la seringue dans le creux de la joue en appuyant très doucement sur le piston. Puis lui donner le biberon après l'administration des gouttes.
- . En cas de RGO, de problèmes digestifs ou de troubles de la digestion, ne pas administrer pur mais dilué dans du lait ou de l'eau mais surtout pas dans du jus de fruits.
- . Bien rincer la seringoutte après chaque utilisation et ne pas coucher l'enfant de suite après la prise.

On pourra également indiquer à quoi elles servent et dans quels aliments trouver ces vitamines (43) :

- . Vitamine A : elle est primordiale pour la peau, les muqueuses, la régulation du système immunitaire, la vision. Elle est également impliquée dans la croissance des os et la reproduction. On la retrouve dans le beurre, le poisson et les huiles qui en sont extraites, les œufs, les fruits et légumes de couleur orange tels que l'abricot et la carotte.
- . Vitamine D : Elle regroupe notamment la vitamine D2 (ergocalciférol) produite par les végétaux et la vitamine D3 (cholécalférol) d'origine animale et produite par la peau sous l'action des UVB. Elle est essentielle au métabolisme du calcium et du phosphore donc au métabolisme des os et des dents. On la retrouve dans la viande, les produits laitiers, les poissons gras et le jaune d'œuf.
- . Vitamine E : On retrouve dans cette famille les tocophérols et tocotriénols qui présentent principalement des propriétés antioxydantes. Elle se retrouve notamment dans les oléagineux, les fruits et légumes verts foncé (épinards, mâche), les huiles végétales.

- Vitamine K1 Roche® :

Elle n'est administrée que la première année de vie de l'enfant malade, puis lors de carence, cirrhose ou antibiothérapie de longue durée.

Cette vitamine entre en jeu dans la coagulation sanguin et est primordiale pour éviter les risques hémorragiques.

Il y a des risques d'hématome au point d'injection mais en principe elle est administrée par voie orale chez les enfants.

Au comptoir : expliquer au patient comment procéder : casser l'ampoule sans se blesser avec le verre, prendre une dose d'1 mL équivalant à 10mg et le donner à têter à l'enfant comme l'Uvestérol ADEC.

Tout comme les vitamines A, D et E, on peut indiquer à quoi elle sert et dans quels aliments la trouver (43) :

Elle existe principalement sous deux formes : vitamine K1 (phytoménadione, phylloquinone ou phytonadione) et la vitamine K2 (ménaquinones). La vitamine K1 est présente dans les légumes à feuilles vert foncé et dans les huiles végétales. La vitamine K2 est elle retrouvée dans le jaune d'œuf, le foie, le beurre et le poisson.

VII.D.4) Anti-acides (23, 35, 36 et 37)

Ce sont les mêmes médicaments qui sont retrouvés chez les patients non mucoviscidosiques, à savoir principalement les inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP (Mopral®, Inexium®, Ogast®, Eupantol®, Inipomp®, Lanzor®, Pariet®), les pansements digestifs (Gaviscon®, Topaal®), les prokinétiques (Motilium®, Primpéran® et Peridys®, le Biperidys ayant été retiré du marché en septembre 2014).

VII.D.5) Nutrition (23 et 44)

Les besoins énergétiques des patients atteints de mucoviscidose sont supérieurs à ceux des autres personnes. De ce fait, l'alimentation doit être hypercalorique, sans restriction de graisses tout en étant équilibrée. Elle doit fournir 120 à 140 % des apports recommandés pour la population générale.

Cet objectif ne peut être atteint que si l'apport en lipides est important, il n'y a donc pas de raison de restreindre ou d'éviter ces derniers. Si les enzymes pancréatiques énoncées précédemment permettent le confort digestif du patient.

Pour résumer, les apports d'un patient mucoviscidose doit respecter la pyramide alimentaire ainsi que les chiffres suivants :

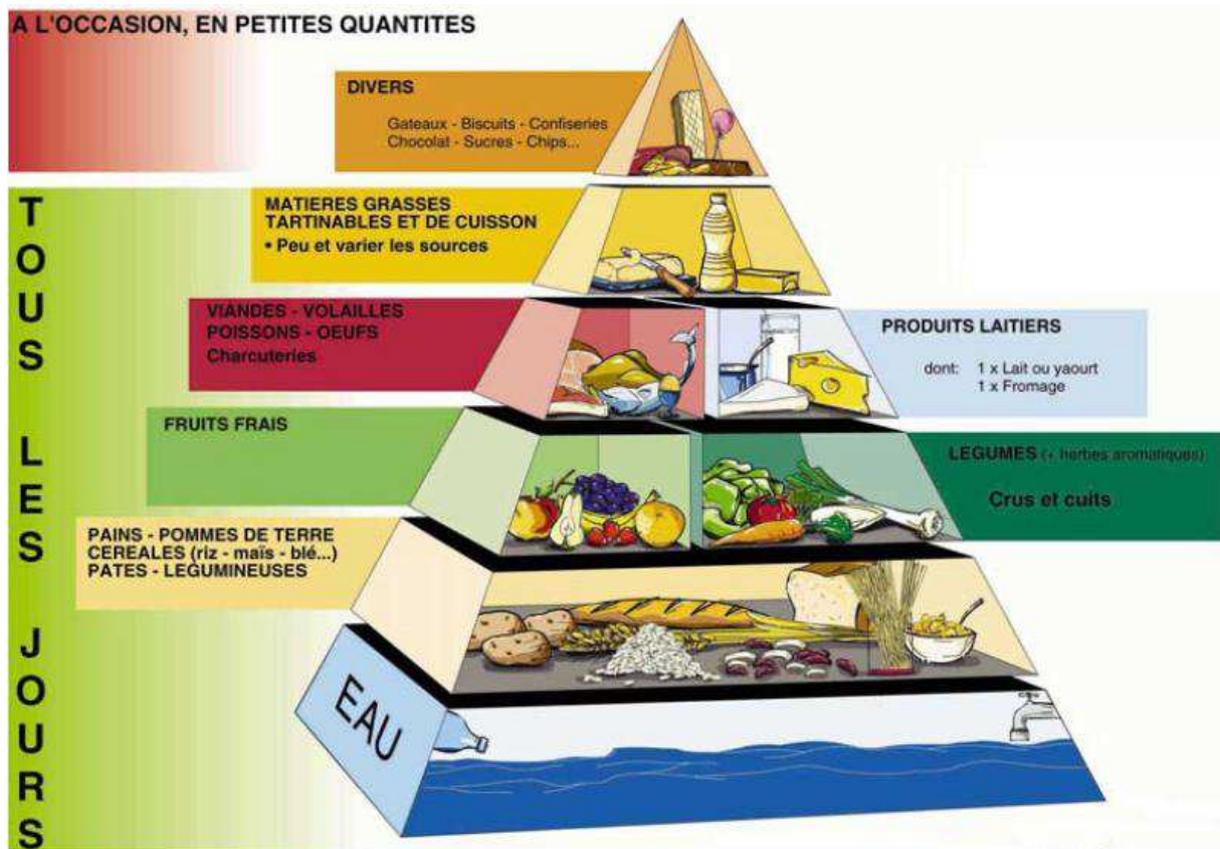


Figure 15 : La pyramide alimentaire (23)

- Besoins protéiques : 12 à 15 % de l'apport calorique dont 2/3 de protéines animales (viandes, poissons, oeufs, fromages) et 1/3 de protéines végétales (céréales, légumineuses).
- Besoins glucidiques : 45 à 50 % de l'apport calorique dont 10 % de sucres ajoutés. L'apport en glucides sera fourni par les glucides complexes comme l'amidon que l'on trouve dans les céréales (pain, pâtes, riz, semoule...), les pommes de terre et les légumes secs.
- Besoins lipidiques : Ils doivent représenter environ 40 % de l'apport calorique. Les acides gras mono et polyinsaturés sont privilégiés, ainsi que les acides gras essentiels (huile de maïs, de tournesol ...).

Dans certains cas, il peut être prescrit des suppléments caloriques, hyper-protéinés ou non de type Fortimel®, Delical® ou Clinutren® pour atteindre les apports quotidiens nécessaires. De nombreux parfums existent, lactés ou non.

Si le patient se trouve en état de dénutrition avérée, il sera possible de passer à de la nutrition entérale que ce soit par gastrostomie ou sonde naso-gastrique.

En cas de carence en certains oligo-éléments, les patients seront toujours à même de prendre des compléments comme c'est le cas pour les vitamines.

Au comptoir : on conseillera une alimentation équilibrée comme pour n'importe qui mais avec des collations dans la journée pour pouvoir atteindre les 120 à 140% d'apport calorique par jour.

Il faudra également conseiller un bon apport hydrique et en chlorure de sodium pour éviter la déshydratation. Et cela plus particulièrement quand il fait chaud ou en cas d'effort physique. Des gélules de chlorures de sodium peuvent être prescrites dans ces cas là.

VII.E. GREFFE (45, 46)

C'est un sujet qui est surtout abordé avec les médecins et kinésithérapeutes mais les patients peuvent toujours avoir des questions à nous poser. Le fait de s'inscrire sur une liste est une étape et accompagner les patients dans cette étape peut être appréciée.

Cette inscription dépend l'état clinique du patient et surtout de l'évolution de l'état respiratoire, de l'état nutritionnel et du poids des thérapeutiques mises en œuvre. En résumé, c'est lorsque la vie du patient paraît en danger à court terme en se basant sur les paramètres suivants : le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) inférieur à 30% de la théorique en dehors de toute décompensation, une hypoxie avec hypercapnie, un pneumothorax, des contraintes thérapeutiques comme l'antibiorésistance par exemple et une qualité de vie qui se détériore de plus en plus.

Il existe différents types de greffes dans la maladie :

- **Grefe cardio-pulmonaire :**

Elle n'est à ce jour pratiquée que dans les cas où il existe une atteinte cardiaque associée.

- **Grefe bi-pulmonaire :**

Actuellement les greffes bi-pulmonaires sont la règle car les patients atteints de mucoviscidose ont le plus souvent un cœur en bon état. La greffe uni-pulmonaire n'est pas envisageable car le poumon laissé en place risquerait d'infecter le poumon transplanté. Malgré une surveillance contraignante, surtout la première année, et des complications potentielles multiples, la qualité de vie des greffés est nettement améliorée après la greffe. Le VEMS atteint 70 à 80% en moyenne, la prise de poids est franche avec une remusculation.

- **Grefe hépatique :**

L'atteinte du foie et des voies biliaires est fréquente, et dans la majorité des cas, elle est bénigne. Seule la cirrhose biliaire multi-lobulaire, compliquée par une hypertension portale sévère peut constituer une indication à une greffe hépatique. Si la fonction respiratoire est relativement conservée, la greffe hépatique sera réalisée seule. Si l'insuffisance respiratoire est sévère (VEMS inférieur à 30%), une greffe pulmonaire associée devra être discutée car le risque d'aggravation respiratoire post-greffe est important.

Aujourd'hui, le bénéfice de la greffe sur l'espérance et la qualité de la vie ne fait aucun doute. Il va encore augmenter. Aussi, faut-il avec vigueur poursuivre toutes les actions qui tendent à promouvoir le don d'organe et à améliorer l'ensemble de la chaîne de la transplantation.

La survie 1 an après greffe entre 1993 et 2009 est respectivement pour les greffes mono-pulmonaire et bi-pulmonaire de 65% et 70% et à 5 ans de 40% et 46%.

La survie un an après greffe cardio-pulmonaire entre 1993 et 2009 est de 55% en moyenne.

L'analyse de la survie selon la période de greffe montre que la survie 1 an après greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire continue de s'améliorer. La survie à 1 an pour les malades greffés pulmonaires pendant la période 2005-2009 est de 77,5%.

VII.F. SURVEILLANCE HABITUELLE D'UN PATIENT

Un patient atteint de mucoviscidose, en plus des traitements de fond et des exacerbations de la maladie, doit être régulièrement suivi pour dépister les signes d'aggravation de la maladie pour pouvoir ainsi intervenir au plus vite. Schématiquement, on peut proposer le suivi ci-dessous, qui sera adapté à chaque patient, en particulier au moment de l'adolescence, période durant laquelle le malade est vulnérable (30).

	Au moins tous les 3 mois	2 fois par an	1 fois par an	non systé- matique	À RECHERCHER
examen clinique	●				croissance, puberté, distension thoracique score de Shwachman
examen ORL			●		polypose, sinusite
explorations fonct. respiratoires--●					CV,VEMS,VR
gazométrie		●			hypoxie, hypercapnie
radiographie pulmonaire.....		●			
scanner thoracique				●	dilatations des bronches
échographie hépatique			●		hypertension portale
échographie cardiaque				●	hypertension artérielle pulmonaire
fibroscopie œsophage.....				●	œsophagite, varices
ECBC	●				flore du sputum
hémogramme		●			anémie, hyperleucocytose
ionogramme sanguin		●			
glycémie, HGPO (à partir de 15 ans)			●		intolérance glucidique
bilan hépatique			●		signes de cirrhose et de cholestase
bilan nutritionnel			●		
vitaminémies			●		
oligo-éléments				●	
bilan immunologique			●		précipitines anti-pyocyaniques, sérologie aspergillaire, IgG, IgE
absorptiométrie biphotonique (à partir de 12 ans).....				●	déminéralisation osseuse

Figure 16 : Fréquence des différents examens fait lors de la surveillance des patients (30)

VII.G. PERSPECTIVES (30, 37, 47, 48, 49, 50, 51 et 52)

La thérapie génique :

La découverte en 1989 du gène CFTR déficient dans la mucoviscidose a ouvert la porte à des perspectives de traitement de cette maladie par thérapie génique. Celle-ci consiste à introduire dans les cellules des poumons des malades le gène CFTR fonctionnel. Celui-ci est transporté dans les cellules à l'aide de vecteurs d'origine virale ou synthétique. De nombreux essais cliniques ont eu lieu, ou sont en cours. Ceux-ci ont montré la faisabilité de la technique et la bonne tolérance du traitement. Cependant aucun essai n'a permis d'observer d'amélioration de l'état des patients. Ainsi, l'amélioration de la performance des vecteurs, la création de nouveaux vecteurs ainsi que la compréhension des facteurs limitant l'efficacité du transfert du gène CFTR sont les objectifs prioritaires de la recherche en thérapie génique.

La lutte contre l'infection et l'inflammation :

Suite à des protocoles de vaccination contre le pyocyanique dont les résultats n'ont pas été fructueux, la recherche continue avec le laboratoire Valneva, les prochains résultats seront attendus pour 2015-2016.

Le séquençage complet du génome de *Pseudomonas* (année 2000) ouvre la voie à une meilleure compréhension de la biologie de l'infection ainsi qu'à la définition de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Nouvelles approches thérapeutiques ciblant la protéine CFTR défectueuse :

- **Kalydeco® (ivacaftor) :**

Depuis 2012, un traitement de fond est sorti pour les patients âgés d'au moins 6 ans atteints de mucoviscidose et porteur de la mutation G551D du gène CFTR de la classe 3, soit 4,4%. C'est une molécule portant le nom de Kalydeco® (ivacaftor).

Le Kalydeco® a été comparé avec un placebo dans deux études incluant 219 patients porteurs de la mutation G551D. L'une chez des enfants de 6 à 12 ans et l'autre chez des patients de plus de 12 ans.

Suite à ces études, il en ressort que le VEMS est amélioré en moyenne de 10,4% chez les patients ayant reçu Kalydeco® et diminué de 0,2% chez ceux ayant reçu le placebo.

Il a également été mis en avant une diminution des ions chlorure dans la sueur ainsi qu'un gain de poids chez les patients ayant reçu Kalydeco®, en revanche il n'y a pas eu d'amélioration pour les infections respiratoires.

Les principaux effets indésirables de ce traitement sont les infections des voies aériennes supérieures, l'augmentation des transaminases (surveillance hépatique prévue dans l'AMM), des douleurs abdominales et une augmentation des éosinophiles.

Son service médical rendu (SMR) est important et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est importante, de niveau II.

Même si ce traitement concerne une petite partie de la population des malades atteints de mucoviscidose, il n'en reste pas moins un espoir pour les recherches qu'elles soient dans la thérapie génique ou dans la chimie.

- **Recherche de nouveaux modulateurs de CFTR :**

Des recherches sont en cours pour cibler la mutation la plus fréquente dans la mucoviscidose $\Delta F508$ de la classe II mais aussi les autres classes de mutations ce qui permettrait de soigner un plus grand nombre de malades.

Il existe actuellement 2 types d'approches dans ces traitements. La thérapie génique citée ci-dessus et la thérapie qui permet d'agir directement sur la protéine CFTR par des correcteurs qui vont corriger le trafic de $\Delta F508$ et par des potentiateurs qui vont activer le canal CFTR au niveau de la membrane plasmique.

A ce jour, plusieurs études publiées ont exploré la voie pharmacologique ciblée sur le type de mutation chez les patients atteints de mucoviscidose.

- **Mutations de la classe 1 :**

Pour les mutations de la classe 1, les recherches sont axées sur la thérapie spécifique d'allèle. En effet, les inducteurs de translecture sont étudiés dans le cadre de la suppression de mutations non-sens.

Les antibiotiques de la famille des aminoglycosides sont les premières molécules pour lesquelles un effet de translecture a été mis en évidence.

La translecture correspond à l'entrée d'un ARNt au niveau du codon stop lors de la traduction ainsi cela permet de réexprimer une protéine entière, fonctionnelle et d'éviter la dégradation de l'ARNm par la voie NMD ou la terminaison de la traduction de l'ARNm en protéine tronquée, non fonctionnelle. Cependant, cette stratégie thérapeutique ne concerne que les mutations non-sens.

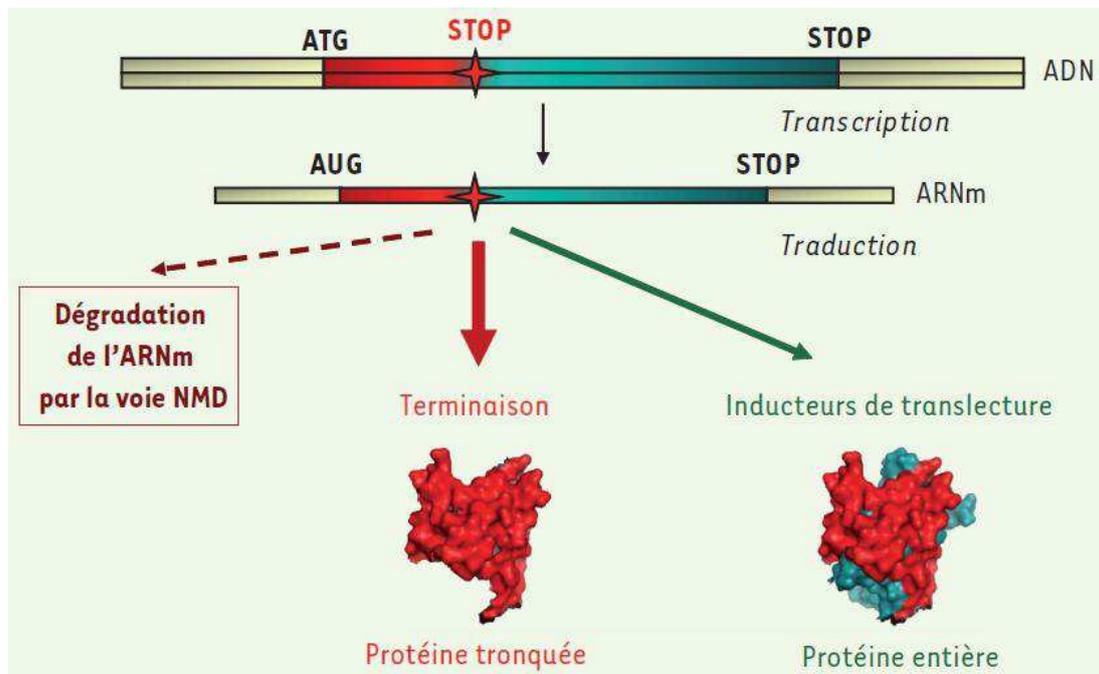


Figure 17 : Stratégie thérapeutique dans les maladies à codons stop (51)

Les molécules étudiées dans ce cadre sont donc des aminoglycosides (gentamicine, amikacine, G418 et paromomycine) cependant leur effets indésirables comme la cytotoxicité et l'ototoxicité ne permettent pas leur utilisation sur le long terme. Ainsi, plusieurs approches sont actuellement envisagées pour contrer leurs effets indésirables à l'aide d'antioxydants notamment.

On retrouve également l'Ataluren® (PTC124), qui a montré un effet chez les patients adultes porteurs d'au moins une mutation de classe 1 avec une modification de la sécrétion totale de chlorure (STC) dans le sens de la normalisation, un déclin moins rapide du VEMS et une moindre fréquence d'exacerbations.

○ **Mutations de la classe 2 :**

Les études pour les mutations de la classe 2 ne concernent que les patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$.

Le **4PBA** interfèrerait au niveau du réticulum endoplasmique avec des protéines chaperonnes pour protéger la protéine CFTR d'une dégradation prématurée. 4PBA a entraîné une augmentation modeste mais significative de la STC, maximale au bout de 3 jours de traitement cependant le VEMS n'était pas influencé suite à 1 semaine de traitement.

Le **Lumacaftor (VX-809)**, dans une étude multicentrique n'a pas induit d'augmentation du VEMS mais le taux de chlorure dans la sueur diminuait de manière très modeste mais

significative. Il peut être associé à l'**Ivacaftor (VX-770)**. Ainsi Lumacaftor augmente de 15% le transport de chlorure et quand il est associé à l'Ivacaftor, l'augmentation est de 30%.

Le **Zavesca® (Miglustat)** inhiberait une glycosylation de la protéine CFTR anormale nécessaire à son interaction avec la calnexine, une protéine chaperonne, pour entraîner sa dégradation prématurée. Cependant, le VEMS et le test à la sueur n'ont pas été modifiés.

Toutes ces molécules prouvent que même si la thérapie génique n'a pas encore porté ses fruits, les recherches avancent en chimie ainsi il y a un espoir qu'un jour un traitement curatif pour une majorité des patients atteints de mucoviscidose soit découvert.

CONCLUSION

La mucoviscidose est une des maladies génétiques les plus fréquentes en France.

Il est vrai que les patients sont surtout suivis à l'hôpital, par des équipes pluridisciplinaires mais il ne faut pas oublier le suivi en ville et c'est là que le pharmacien d'officine tient une place primordiale. Il est l'une des personnes les plus facilement accessible, en effet les pharmacies de ville sont généralement plus proches du domicile du patient que les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

Le pharmacien d'officine peut conseiller et orienter les patients sur certains traitements que l'on retrouve maintenant en ville et sur les appareils qu'il peut être amené à utiliser comme les nébuliseurs par exemple. Ainsi l'observance du traitement peut être améliorée et la qualité de vie des patients aussi.

Il faut garder à l'esprit que la prise en charge des patients peut être maximale lorsqu'il y a collaboration de tous les métiers du corps médical. Elle a fait ses preuves dans la mucoviscidose car l'espérance de vie ainsi que sa qualité vont croissante depuis ces dernières années.

De plus, les recherches continuent et de nouveaux traitement comme Kalydeco®, laissent espérer qu'un jour un traitement curatif pour la mucoviscidose sera mis sur le marché.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **INSERM**, Dossier d'information sur la Mucoviscidose, consulté le 01/05/2013.
- (2) **Vaincre la Mucoviscidose**, Recherche, thérapie génique, consulté le 01/05/2013.
- (3) **Orphanet**, consulté le 01/05/2013.
- (4) **Vaincre la Mucoviscidose**, Les soins, consulté le 01/05/2013.
- (5) **Orphanet**, La mucoviscidose, consulté le 01/05/2013.
- (6) **Haute Autorité de Santé (HAS)** : Rapport de dépistage néonatal systématique de la Mucoviscidose en France, Janvier 2009.
- (7) **Vaincre la mucoviscidose et l'institut national d'études démographiques (INED)**, Registre français de la mucoviscidose 2012, parution 03/2014.
- (8) **Girodon E., Costes B., Caseneuve C., Fanen P. et Goossens M., Médecine thérapeutique**, Génétique de la Mucoviscidose, Vol. 3, N°6, 431-41, Juin-Juillet 1997.
- (9) **Hanrahan J W., Sampson H M., Thomas D Y., Trends in Pharmacological Sciences**, Novel pharmacological strategies to treat cystic fibrosis, Vol. 34, N°2, 02/2013.
- (10) **Johns Hopkins cystic fibrosis center, CFTR structure**, site internet consulté le 02/05/2013.
- (11) **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology**, site internet consulté le 03/05/2013.
- (12) **Mucoviscidose-cftr**, site internet consulté le 02/05/2013.
- (13) **Dr. Chappe, Revue La mucoviscidose**, <http://www.123bio.net> Biologie et Recherche consulté le 03/05/2013.
- (14) **Moniteur des Pharmacies et des laboratoires**, Cahier II du N°2665 : la Mucoviscidose, datant du 24/02/2007.
- (15) **Cours de gynécologie et obstétrique de l'université de Nantes**, consulté le 01/05/2013.
- (16) **Cystic Fibrosis Foundation**, Patient Registry, Annual Data Report 2011, page 10.
- (17) **Banque de données faite en collaboration avec de l'équipe du laboratoire de Génétique Moléculaire du Professeur Goossens (hôpital Henri-Mondor, Créteil)** consulté le 05/05/2013.

- (18) **Navarro J. et Bellon G.**, La mucoviscidose, de la théorie ... à la pratique. Editions espaces 34, 2001.
- (19) **Fajac I., Sermet-Gaudelus I.**, *Revue des maladies respiratoires*, Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant la protéine CFTR, datant de Janvier 2013.
- (20) **Girodon E., Costes B., Caseneuve C., Fanen P. et Goossens M.**, *Médecine thérapeutique*, Génétique de la Mucoviscidose, Volume 8, Numéro 3, Mai-Juin 2005.
- (21) **Derelle J., Hubert D., Scheid P.**, La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte, Editions Eurotext, 1998.
- (22) **Clément A., MT. Pédiatrie** Atteinte respiratoire dans la mucoviscidose, Janvier-Février 1998, Vol. 1, 1, pp. 97-9.
- (23) **Lebecque P., Baran D.**, Mucoviscidose : la maladie, le traitement, les perspectives, Editions Academia, 2002.
- (24) **Buyck J.M., Verriere V., Benmahdi R., Higgins G., et al.**, *Journal of Cystic Fibrosis*, *Pseudomonas aeruginosa* LPS stimulates calcium signaling and chloride secretion via CFTR in human bronchial epithelial cells, 2013.
- (25) **INSERM**, Un test de dépistage prénatal de la mucoviscidose sans risque pour le fœtus, 2006.
- (26) **Génétique santé**, Dépistage de la maladie avant la naissance, site internet consulté le 06/07/2014
- (27) **Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)**, Dépliant « 3 jours, l'âge du dépistage » remis en maternité aux parents.
- (28) **Biomnis**, Fiche du précis de biopathologie : Trypsine Immuno-réactive.
- (29) **FLHN info**, Numéro 3 « Test à la sueur : dépistage et confirmation de la mucoviscidose », 07/2001.
- (30) **Vaincre la mucoviscidose**, Les questions médicales : Informations et conseils pour le traitement de la mucoviscidose, 12/12/2003.
- (31) **HAS**, Mucoviscidose, protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, 11/2006.
- (32) **Vaincre la mucoviscidose**, Questions médicales : Recommandations pour la prévention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la mucoviscidose, 03/2004.

- (33) **Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES)**, Calendrier vaccinal 2014, 04/2014.
- (34) **Société Française de Pédiatrie (SPF) et Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**, Conférence de consensus, prise en charge du patient atteint de mucoviscidose, 18 et 19/11/2002.
- (35) **Vaincre la mucoviscidose**, Aérosolthérapie par nébulisation, des médicaments dans les nuages, 2012.
- (36) **MedQual**, Mucoviscidose : où en est-on en 2012 ?, 29/10/2012.
- (37) **Collectif**, Le dictionnaire VIDAL, édition 2014.
- (38) **Marguet, C. et Couderc, L. MT. Pédiatrie**, Prise en charge respiratoire de la mucoviscidose (en dehors de l'antibiothérapie et de l'insuffisance respiratoire chronique), mai-juin, 2005, Vol. 8, numéro 3.
- (39) **HAS**, Commission d'évaluation des produits et prestation du Mucoclear®, 28/10/2008.
- (40) **Dubus JC., Ravilly S., Revue des Maladies Respiratoires**, Aérosolthérapie dans la mucoviscidose, volume 25, n°8, 2008.
- (41) **Dubus JC., Bassinet L., Chedevergne F., et al., Revue des Maladies Respiratoires**, Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ?, volume 31, n°4, 2013.
- (42) **Fédération ANTADIR**, Guide de l'oxygénothérapie.
- (43) **Collectif**, Le guide des compléments alimentaires Vidal, 03/01/2010.
- (44) **Vaincre la mucoviscidose**, Les questions médicales : Mieux se nourrir avec la mucoviscidose, 19/02/2004.
- (45) **Vaincre la mucoviscidose**, Les questions médicales : Greffe et mucoviscidose, 2006.
- (46) **Agence de biomédecine**, Greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire, 2011.
- (47) **HAS**, Synthèse d'avis de la commission de transparence de Kalydeco® (ivacaftor), 11/2012.
- (48) **Monneret C., Annales Pharmaceutiques Françaises**, À propos des ivacaftor, bédaquiline, florbétapir F18 et propranolol, 05/2014.
- (49) **Quintana-Gallego E., Delgado-Pecellin I., Acuña C., Archivos de Bronconeumologia**, CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis, 2014.

- (50) **Lukacs G L., Verkman A.S.,** *Trends in Molecular Medecine*, CFTR : folding, misfolding and correcting the Δ F508 conformational defect, Vol. 18, N°2, 02/2012.
- (51) **Floquet C., Rousset J-P., Bidou L.,** *Medecine science*, Thérapie spécifique d'allèle, Vol. 28, N° 2, 28/02/2012.
- (52) **Leonard A., Leal T., Lebecque P.,** *Archives de Pédiatrie*, Mucoviscidose : l'espace bleu entre les nuages ?, 10/2012.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples,

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

MAGNIEN Tatiana – Rôle du pharmacien d’officine dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

Th. D : Pharmacie : Bordeaux : 2014 ; n°124

Résumé :

La mucoviscidose est l’une des maladies génétiques fréquentes connues à ce jour.

C’est une maladie autosomique récessive due à la mutation du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) qui est un canal chlore présent au niveau des épithéliums. La plus connue et la plus répandue reste la mutation $\Delta F508$.

Cette maladie se manifeste principalement par un encombrement bronchique et intestinal dû à une déshydratation des mucus dans ces organes. Ces symptômes semblent simples et sans gravité au premier abord mais s’ils ne sont pas pris en charge le plus tôt possible, entraînent une diminution de l’espérance de vie des patients.

Ainsi, il a été mis en place un dépistage néonatal en 2002 pour détecter la maladie dès les premiers jours de la naissance. De ce fait, les patients sont traités précocement surtout à l’hôpital mais le pharmacien de ville a également un rôle dans l’accompagnement de ces patients car de plus en plus de traitements se retrouvent en officine.

Mots clés :

Mucoviscidose, CFTR, Pharmacien, Traitement, Comptoir, Conseils et Perspectives.

UFR des Sciences Pharmaceutiques – Université de Bordeaux

146 rue Leo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex