



HAL
open science

Évolution des pratiques de drainage bronchique chez les enfants de moins de 12 ans suivis pour la mucoviscidose en France : à l'ère des traitements modulateurs de la protéine CFTR

Sandra Ploteau

► **To cite this version:**

Sandra Ploteau. Évolution des pratiques de drainage bronchique chez les enfants de moins de 12 ans suivis pour la mucoviscidose en France : à l'ère des traitements modulateurs de la protéine CFTR. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04349984

HAL Id: dumas-04349984

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04349984>

Submitted on 18 Dec 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de Pédiatrie)

par

Sandra PLOTEAU

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2023

Évolution des pratiques de drainage bronchique chez les enfants de moins de
12 ans suivis pour la mucoviscidose en France, à l'ère des traitements
modulateurs de la protéine CFTR

Président du jury : Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Directeur de thèse : Dr Tiphaine ROUSSEY-BIHOUEE

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr Cyril Flamant, pour avoir accepté de présider le jury de cette soutenance, pour sa pédagogie aussi bien pendant l'externat que l'internat, pour ses précieux conseils et sa disponibilité tout au long de mon parcours d'interne de pédiatrie à Nantes.

Merci au Dr Adrien Tissot de prendre part au jury de cette thèse, pour le temps qu'il a pu consacrer à la lecture de cette étude et son expertise de pneumologue adulte.

Un grand merci à tous les médecins des CRCM français pédiatriques et mixtes ayant répondu au questionnaire de cette étude pour leur précieuse collaboration.

Merci à Mme Morel et M. Mazur de la filière Muco-CFTR qui ont permis la diffusion du questionnaire.

Merci à l'ensemble de l'équipe de pneumopédiatrie et du CRCM de Nantes pour son accueil, sa bienveillance et sa sympathie tout au long de mon stage avec elle, avec qui j'ai hâte de travailler de nouveau.

Merci à Teddy, qui partage ma vie et m'égaie au quotidien, pour la force et le réconfort que tu me donnes.

Merci à mes parents et ma sœur Coralie, pour leur amour et leur soutien sans faille.

Merci à toute ma famille, oncles et tantes, cousins, cousines, mamie.

Merci à Jessica mon amie depuis 25 ans, toi qui es toujours à mes côtés, par vents et marées.

Merci à Mathilde, Anaïs et Claire, mes amies de fac, sans qui les nombreuses heures de cours et de révisions n'auraient pas eu la même saveur.

Merci à Mélissa, avec qui j'ai partagé mes années lycées et la première année de médecine.

Merci à tous mes co-internes de pédiatrie avec qui j'ai eu le plaisir de travailler ces dernières années, mes chers collègues avec qui va se poursuivre cette belle aventure qu'est la pédiatrie.

Merci à tous mes collègues de pneumopédiatrie de Necker, internes, chefs et infirmières, pour m'avoir accueilli dans votre service dans la capitale.

Je remercie enfin le Dr Tiphaine Roussey-Bihouée, ma directrice de thèse, pour m'avoir proposé et accompagné dans ce travail, pour m'avoir fait découvrir la spécialité qui me passionne et pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon internat.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	1
Introduction	3
1- Physiopathologie.....	3
2- Nébulisations de mucoactifs	4
3- Kinésithérapie respiratoire	5
4- Activité physique	6
5- Azithromycine	6
6- L'ère des thérapies ciblées	7
Matériel et méthode	8
Résultats	10
1- Généralités	10
2- Nébulisations de mucoactifs	10
3- Kinésithérapie respiratoire	12
4- Activité physique	14
5- Azithromycine	14
Discussion	16
Conclusion	22
Annexe 1 : Tableaux	23
Annexe 2 : Figures	24
Annexe 3 : Liste des abréviations	25
Annexe 4 : Questionnaire	26
Bibliographie	37

INTRODUCTION

1-Physiopathologie

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive létale la plus fréquente dans la population caucasienne, résultant de la mutation du gène *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Il s'agit d'une maladie multisystémique dont l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic et est responsable de la majorité des décès des patients [1]. Elle nécessite un traitement quotidien et un suivi pluridisciplinaire spécialisé pluriannuel en Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

La protéine CFTR, codée par le gène du même nom, est un canal transmembranaire situé à la face apicale des cellules épithéliales, permettant la régulation des fluides et des électrolytes dont les ions chlorures et, indirectement, le sodium. Elle participe ainsi notamment à l'homéostasie hydrique du fluide péri-ciliaire à la surface de l'épithélium bronchique. Il existe plus de 2000 mutations identifiées du gène *CFTR*, situé sur le bras long du chromosome 7, dont 719 caractérisées pathogènes à ce jour [2] et regroupées en 6 classes différentes selon leur mécanisme physiopathologique. La mutation du gène *CFTR* entraîne soit la fabrication d'une protéine qualitativement ou quantitativement anormale, soit une absence totale de synthèse, entraînant dans tous les cas une perturbation du transport ionique à la surface des cellules épithéliales. Le canal épithélial sodique (ENaC) qui permet la réabsorption de sodium et d'eau dans les cellules épithéliales est, chez un individu sain, en partie inhibé par le canal CFTR. Chez un patient atteint de mucoviscidose, l'absence de canal CFTR fonctionnel engendre donc une réabsorption massive de sodium et d'eau au niveau de l'épithélium bronchique majorant la déshydratation du mucus présent dans les voies aériennes, lequel devient épais, collant et difficile à mobiliser donc stagnant dans les bronches. La symptomatologie respiratoire provient non seulement de l'obstruction causée par la mucostase mais aussi du cercle vicieux de l'inflammation neutrophilique des voies aériennes favorisant les infections respiratoires qui, à

leur tour, entretiennent l'inflammation et l'hypersécrétion de mucus. Cette inflammation/infection chronique induit au cours du temps des dilatations des bronches puis progressivement une destruction du parenchyme pulmonaire, dégrade la fonction respiratoire et aboutit *in fine* à une insuffisance respiratoire terminale et au décès [1].

Le drainage bronchique permet d'améliorer la clairance muco-ciliaire des voies aériennes et est pour cette raison une pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique dans la mucoviscidose.

En France, il associe principalement de la kinésithérapie respiratoire et des nébulisations d'agents mucoactifs. L'activité physique et l'azithromycine participent également à l'amélioration de la clairance muco-ciliaire.

2- Nébulisations de mucoactifs

Les nébulisations d'agents mucoactifs agissent sur les propriétés physico-chimiques du mucus. On distingue deux types d'agents mucoactifs utilisés dans la mucoviscidose : les mucolytiques et les hydratants. Parmi les mucolytiques, la désoxyribonucléase humaine recombinante (rhDNase) ou dornase alfa est la seule recommandée dans la mucoviscidose [3] étant la seule qui ait prouvé son efficacité sur la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbation [4]. La dornase alfa permet de diminuer la viscosité des sécrétions en cassant les brins d'acide désoxyribonucléique extracellulaires polymérisés qu'elles contiennent, débris des polynucléaires neutrophiles contenus en grande quantité dans les voies aériennes des patients mucoviscidosiques. Elle est recommandée chez tous les enfants de 6 ans et plus et selon appréciation clinique individuelle pour les 5 ans et moins, à la dose de 2.5 mg une fois par jour [4-6].

Le sérum salé hypertonique (SSH) et le mannitol sont les deux agents osmotiques recommandés dans la mucoviscidose, qui, utilisés par voie inhalée, augmentent l'hydratation des sécrétions bronchiques, facilitant leur mobilisation dans les voies aériennes et leur expectoration en stimulant la toux [3]. Le SSH attire l'eau vers le mucus et casse ses liaisons ioniques entraînant

une diminution de sa viscosité et de son élasticité. Son bénéfice sur la fonction respiratoire a été démontré dans la population pédiatrique sans supériorité par rapport à la dornase alfa [7]. Il semble diminuer le nombre d'exacerbation et ce d'autant plus pour une concentration à 7% [8]. Son utilisation avant ou pendant une séance de drainage bronchique pourrait maximiser son efficacité [7], raison pour laquelle en pédiatrie, l'indication du SSH reste surtout une aide à la kinésithérapie [1]. Les recommandations préconisent son utilisation chronique dès 6 ans [5] et chez les 5 ans et moins selon évaluation individuelle [6]. Le bronchospasme qu'il peut induire doit être prévenu si besoin par l'utilisation préalable d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Concernant le mannitol inhalé, il n'existe pas à ce jour de recommandation pédiatrique quant à son utilisation dans la mucoviscidose. Des preuves modérées de son efficacité sur la fonction respiratoire existent dans la population adulte. Néanmoins, chez l'enfant, les résultats des différentes études sont contradictoires [9–11], et aucune n'a démontré la supériorité du mannitol par rapport au SSH [7]. Il pourrait néanmoins, selon certains auteurs, être utilisé comme alternative à la dornase alfa ou au SSH en cas de non réponse à ces derniers.

3- Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie est le premier traitement à visée respiratoire mis en place dans les années 1950 pour les patients atteints de mucoviscidose [12]. Son objectif est d'aider au drainage du mucus stagnant dans les bronches, d'optimiser la ventilation des territoires obstrués et de travailler la mobilité de la cage thoracique afin de préserver la fonction respiratoire et de prévenir les lésions structurelles du poumon, qui apparaissent dès les premières années de vie [13]. Elle est indiquée pour tous les patients, dès le diagnostic et de manière pluri-hebdomadaire voire pluriquotidienne [3,6,14,15]. Il existe une multitude d'approches différentes, allant des techniques manuelles classiques nécessitant l'intervention d'un kinésithérapeute, aux dispositifs de PEP (Pression expiratoire positive) et d'oscillations externes à haute fréquence

ou autres techniques de drainage autogène permettant au patient d'être autonome [16]. Aucune étude n'a montré la supériorité d'une technique par rapport à une autre [17].

4- Activité physique

Dans la mucoviscidose, le travail de la kinésithérapie ne se limite pas aux techniques de drainage bronchique mais fait également appel au travail de posture, au renforcement musculaire et à l'exercice physique aérobique.

Dès 1982, l'activité physique est intégrée à part entière au plan de soin dans la mucoviscidose [12]. Sur le plan physiopathologique, l'exercice physique d'intensité modérée à intense diminuerait la conductance sodée épithéliale et le différentiel de potentiel nasal du sodium et augmenterait ainsi la teneur en eau des sécrétions facilitant la clairance muco-ciliaire. L'augmentation du débit d'air pendant l'exercice aiderait à leur expectoration [18]. L'exercice physique aide non seulement au drainage bronchique mais contribue aussi à l'amélioration de la santé globale de l'individu. Il permet d'améliorer les capacités aérobiques et le renforcement musculaire, d'optimiser la densité osseuse, le contrôle glycémique et d'améliorer la qualité de vie et l'estime de soi [19]. La consommation maximale en oxygène ou VO₂max, reflet des capacités physiques aérobiques, est, dans la mucoviscidose, corrélée positivement à la survie des patients [20]. Un mode de vie actif incluant la pratique d'une activité physique régulière est recommandée chez tous les patients mucoviscidosiques en complément à la kinésithérapie respiratoire, y compris chez les jeunes enfants [3,6,16,21].

5- Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique qui possède des propriétés anti-inflammatoires et muco-régulatrices. Il freine la production de mucus en diminuant l'inflammation, en agissant sur plusieurs voies de signalisation intra-cellulaires et permet entre autre de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'Interleukine 8, inhibant le recrutement des polynucléaires neutrophiles dans les tissus [22,23]. Il inhiberait aussi le canal ENaC permettant

ainsi une meilleure hydratation des sécrétions bronchiques [24]. Au long cours et à dose anti-inflammatoire, il a montré une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution du nombre d'exacerbation chez les patients de plus de 6 ans colonisés de façon chronique à *Pseudomonas aeruginosa* [14,25] mais aussi une diminution du nombre d'exacerbation chez les enfants de plus de 6 ans non colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* [3,5,26]. Chez le nourrisson, il diminuerait l'inflammation et la morbidité des exacerbations survenant pendant leur première année de vie [27].

6- L'ère des thérapies ciblées

L'espérance de vie des patients a considérablement augmenté depuis la première description scientifique de la maladie en 1936, qui était alors une maladie quasiment exclusivement pédiatrique [28], grâce au dépistage précoce néonatal systématique en France depuis 2002 et au développement des traitements symptomatiques pour prévenir et traiter les conséquences principalement respiratoires et digestives de la maladie, au prix d'une complexification du protocole de soin, le rendant de plus en plus contraignant et ce dès le plus jeune âge [29]. Les soins de drainage bronchique sont perçus par les patients et leur famille parmi les plus pénibles bien que primordiaux [30].

Néanmoins, la prise en charge de ces patients est depuis une décennie en plein tournant depuis la découverte de thérapies ciblées appelées modulateurs de la protéine CFTR. Ils corrigent directement le déficit protéique induit par la mutation de *CFTR*, rétablissant le transport ionique transépithélial.

Ivacaftor (IVA) est le premier modulateur approuvé sur le marché en 2012 pour les patients porteurs d'une mutation dite « *gating* », telle que la G551D [31]. Il s'agit d'un potentiateur qui permet d'augmenter la durée et la fréquence d'ouverture du canal CFTR et donc d'augmenter le transport des ions chlorures à travers la membrane. Des bithérapies ont ensuite été introduites, Lumacaftor-Ivacaftor (LUM-IVA) en 2016 et Tezacaftor-Ivacaftor (TEZ-IVA) en 2018. Le

potentiateur Ivacaftor est combiné ici à un correcteur, respectivement Lumacaftor et Tezacaftor, permettant de stabiliser la protéine et d'améliorer son repliement pour permettre son acheminement à la membrane, pour les patients porteurs de la mutation F508del à l'état homozygote ou hétérozygote en association avec un nombre restreint de mutations spécifiques. Ces modulateurs étaient ainsi accessibles à environ 50% des patients en fonction de leurs mutations [31]. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) est une trithérapie combinant deux correcteurs et un potentiateur. Autorisée en France chez les patients de 12 ans et plus depuis l'été 2021 et chez les 6 ans et plus depuis fin décembre 2022, ETI est indiquée chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del, ce qui représente 83% des patients en France [32] et confère ainsi un accès à ces nouvelles thérapeutiques à un plus large nombre de patients. Elle représente la meilleure combinaison à ce jour sur le marché qui ait montré son efficacité sur la fonction respiratoire et la diminution des exacerbations. Une normalisation du taux de chlore sudoral de certains patients a même été observée, reflétant la restauration fonctionnelle de la protéine CFTR au niveau des glandes sudorales [33].

Compte tenu de l'amélioration de la clairance muco-ciliaire sous modulateurs [31,33,34], les prescriptions à visée de drainage bronchique sont amenées à évoluer, avec pour objectif de réduire la pénibilité du traitement quotidien pour les patients et leurs familles, axe de recherche prioritaire retenu en 2018 par les patients et leurs soignants [35].

Ce travail a pour but de réaliser une analyse de l'évolution des prescriptions liées au drainage bronchique des médecins en charge d'enfants de moins de 12 ans suivis pour la mucoviscidose dans les CRCM en France, à l'ère des traitements modulateurs de la protéine CFTR.

MATERIEL ET METHODE

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le retentissement de l'arrivée des traitements modulateurs de CFTR sur les prescriptions de soins de drainage bronchique des enfants de

moins de 12 ans atteints de mucoviscidose, pris en charge dans les CRCM pédiatriques et mixtes en France. Les soins de drainage bronchique regroupaient dans cette étude les nébulisations d'agents mucoactifs, la kinésithérapie respiratoire, l'azithromycine à visée anti-inflammatoire et l'incitation à l'activité physique.

L'objectif secondaire était une description des pratiques concernant les soins de drainage bronchique pour cette même population.

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique d'analyse des pratiques professionnelles pour laquelle fût élaboré un questionnaire en ligne sur le logiciel *SphinxOnline* dont l'accès a été fourni par le Centre hospitalo-universitaire de Nantes. Le questionnaire figure en annexe du document. Il comportait cinq parties : généralités, nébulisations d'agents mucoactifs, kinésithérapie respiratoire, activité physique et azithromycine, avec, pour chaque item, trois sous-parties portant sur les habitudes de prescriptions des praticiens avant l'arrivée des modulateurs de la protéine CFTR, à l'ère des premiers modulateurs à savoir IVA et les bithérapies par TEZ-IVA et LUM-IVA et, enfin, leurs perspectives avec la trithérapie ETI. Le recueil, l'analyse et la conservation des données ont été réalisées sur le logiciel *SphinxOnline*, conforme au règlement général de la protection des données.

Le questionnaire fût adressé par e-mail via la filière Muco-CFTR à tous les médecins exerçants dans les 33 CRCM pédiatriques ou mixtes en France. Une relance par e-mail et une promotion du questionnaire à travers un diaporama aux journées scientifiques de la mucoviscidose à Paris les 30 et 31 mars 2023 ont été réalisées. Le recueil des données a été effectué du 6 février 2023 au 14 avril 2023.

Les critères d'inclusion pour répondre au questionnaire était d'être médecin exerçant en CRCM pédiatrique ou mixte en France, prenant en charge sur le plan respiratoire des enfants de moins de 12 ans atteints de mucoviscidose, inscrit à l'annuaire 2022 des centres de référence et CRCM de la filière Muco-CFTR.

Dans le cadre de la présente étude non interventionnelle, le protocole ne comportait aucune modification de la prise en charge habituelle des patients ni des pratiques des professionnels.

Le protocole fût approuvé par le groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé.

RESULTATS

1. Généralités

34 médecins ont répondu au questionnaire parmi lesquels 61.8% exerçaient en CRCM pédiatrique et 38.2% en CRCM mixte. 22 CRCM différents étaient représentés (tableau 1). La moitié des praticiens exerçaient en CRCM depuis 20 ans ou plus et un tiers depuis moins de 10 ans. Les décisions thérapeutiques étaient prises en réunion pluridisciplinaire pour 61.8% d'entre eux. Aucun ne faisait intervenir les prestataires dans ses décisions.

2. Nébulisations de mucoactifs

Avant l'ère des modulateurs, 17.6% des répondants prescrivaient des nébulisations d'agents mucoactifs chez tous leurs patients, 79.5% chez plus de la moitié de leurs patients et 2.9% chez moins de la moitié de leurs patients. Depuis la mise sur le marché des modulateurs IVA, LUM-IVA et TEZ-IVA, seulement 8.8% les prescrivaient à tous leurs patients et 26.5% à moins de la moitié de leurs patients (tableau 2). Avant les modulateurs, les nébulisations étaient présentées à l'enfant et sa famille au moment de leur introduction pour 61.7 % des répondants ou dès le diagnostic pour 32%. Les résultats restent similaires depuis l'arrivée des modulateurs avec respectivement 58.8% au moment de l'introduction et 35% au diagnostic.

100% des répondants avaient l'habitude de prescrire de la dornase alfa qu'ils introduisaient selon des critères cliniques (88.2%) d'encombrement bronchique avec difficultés de drainage, et/ou des critères radiologiques (67.6%) devant la présence de dilatation des bronches, d'impactions mucoïdes ou de troubles de ventilation, et selon des critères bactériologiques (17.6%) en cas de colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* (figure 1). Trois quarts

des répondants le prescrivait à titre systématique à l'âge de 5 ou 6 ans, voire plus précocement en cas de critère de gravité clinique ou radiologique. La posologie généralement prescrite était une nébulisation une fois par jour pour 97.1% des médecins et plusieurs fois par semaine pour 2.9%. Avant les modulateurs, 29.4% des répondants ont témoigné avoir déjà arrêté la dornase alfa chez certains de leurs patients si ceux-ci s'étaient améliorés cliniquement.

97.1% des répondants prescrivait du SSH, à une concentration de 7% pour 69.7%, une concentration de 6% pour 45.5%, une concentration de 3% pour 30.3% et pour moins de 5% des répondants, des concentrations de 5 et 10%. Leur introduction se décidait majoritairement selon des critères cliniques (90.9%) pendant les exacerbations respiratoires avec difficultés de drainage bronchique, des critères radiologiques (45.5%) identiques à ceux pris en compte pour la dornase alfa et plus rarement selon des critères d'âge (21.2%) plutôt chez les jeunes enfants de moins de 5 ans, âge d'autorisation de mise sur le marché de la dornase alfa, parfois dès 6 mois pour un répondant. 6% en prescrivait comme aide au drainage en kinésithérapie (figure 1). Le SSH était prescrit une fois par jour par 57.6% des médecins, plusieurs fois par semaine par 30.3% et plus d'une fois par jour par 9.1%.

59.4% des répondants prescrivait une nébulisation de dornase alfa et une de SSH par jour, 27% prescrivait une nébulisation de dornase alfa par jour associée à du SSH plusieurs fois par semaine et 9.1% prescrivait une nébulisation de dornase alfa par jour avec du SSH pluri-quotidien. Avant les modulateurs, 84.8% des répondants avaient déjà eu l'occasion d'arrêter le SSH chez certains patients, compte tenu de leur amélioration clinique.

Aucun répondant n'a prescrit de mannitol. Trois répondants (8.8%) ont déjà prescrit un autre type de nébulisation dont du sérum physiologique (2/3), du bicarbonate (1/3) ou des bronchodilatateurs de courte durée d'action (2/3).

L'adhérence aux nébulisations étaient jugée moyenne par 43.8% des médecins, bonne par 34.4%.

Depuis l'introduction des modulateurs, 61.8% ont modifié leurs prescriptions de nébulisations parmi lesquels 85% ont modifiés à la fois la dornase alfa et le SSH. Aucun n'a augmenté leur fréquence, ni pour la dornase alfa, ni pour le SSH. Le mannitol reste non prescrit. La prescription de dornase alfa et de SSH a diminué respectivement chez 71.4% et 66.7% de ces médecins. 23.8% ont arrêté la dornase alfa et 23.8% le SSH (Figure 2), 14.3% ont arrêté les deux. Lorsque la modification concerne pour un même patient à la fois la dornase alfa et le SSH, 30.7% modifient d'abord le SSH, 23% modifient d'abord la dornase alfa et 38.5% modifient les deux en même temps. Aucun des répondants n'a effectué ces modifications dans les 3 premiers mois de traitement modulateur. 70% l'ont fait après 6 mois sous modulateur. Pour les enfants traités par modulateurs qui n'avaient pas encore de nébulisations, 53.3% des répondants n'ont débuté aucune nébulisation depuis la prise de la thérapie ciblée. 32.4% ont modifié leurs critères d'instauration des nébulisations de dornase alfa, priorisant toujours les critères cliniques d'encombrement et d'exacerbation récurrente (88.2%) et radiologiques (61.7%). Le critère d'âge ne concerne plus que 50% des répondants. Le critère bactériologique reste peu utilisé (14.5%). Concernant les critères d'instauration du SSH, 25% des répondants les ont modifiés, mettant l'accent sur des critères essentiellement cliniques (90.6%). Les critères radiologiques sont davantage pris en compte (56.2%). Les critères d'âge (18.7%) et bactériologiques (3%) demeurent moins utilisés.

90.9% des répondants pensent modifier leur prescription de nébulisations pour les patients qui pourront bénéficier de la trithérapie ETI. Enfin, 48.5% des répondants pensent ne pas prescrire du tout de nébulisations pour les enfants nouvellement diagnostiqués mucoviscidose qui seront éligibles à la trithérapie.

3. Kinésithérapie respiratoire :

Avant les modulateurs, 88.2% des répondants prescrivaient de la kinésithérapie à tous leurs patients et 8.8% à plus de la moitié de leurs patients. L'information au patient et sa famille

concernant la kinésithérapie respiratoire était réalisée dès l'annonce diagnostique par tous les médecins interrogés. La kinésithérapie respiratoire était débutée dans les 3 premiers mois suivant l'annonce diagnostique dans près de 95% des cas, voire dans le premier mois pour 80% des prescripteurs. Hors exacerbation, la kinésithérapie était prescrite plusieurs fois par semaine par 76.5% des répondants, une fois par jour pour 20.6% et une fois par semaine pour 2.9%, jamais moins. 76.5% laissaient les kinésithérapeutes décider de la ou les technique(s) employée(s). Parmi les 23.5% restant, le drainage autogène, assisté ou non, était la technique la plus prescrite puis, à moindre mesure, les techniques spécifiques de toux, les exercices cardio-respiratoires, la technique de respiration en cycle actif et le travail de la compliance thoracique/posture. Les patients bénéficiaient d'une séance de kinésithérapie respiratoire à chaque visite au CRCM pour l'ensemble des centres représentés. 8.8% des répondants avaient déjà arrêté la kinésithérapie pour certains patients avant l'ère des modulateurs, devant leur amélioration clinique. L'observance de la kinésithérapie était perçue par les médecins comme bonne (44.1%), moyenne (41.2%) ou passable pour 11.8%.

Depuis l'arrivée des modulateurs, 14.7% n'en prescrivent plus que pour moins de la moitié de leurs patients. La majorité (58.8%) continue d'en prescrire pour 100% de ses patients (tableau 2). Pour les enfants nouvellement diagnostiqués à l'ère des modulateurs de CFTR, 97.1% des répondants continuent de présenter la kinésithérapie dès l'annonce diagnostique et 82% la débutent dans le mois suivant l'annonce. Chez les enfants qui avaient déjà de la kinésithérapie avant la mise sous modulateur, 61.8% des répondants en ont modifié leur prescription : 95.2 % ont diminué la fréquence des séances, 4.8% l'ont arrêtée. 33.3% ont également modifié la technique de kinésithérapie, favorisant les techniques de ventilation et les exercices cardio-respiratoires. 28.5 % ont modifié à la fois rythme et type de kinésithérapie. Ces changements ont eu lieu après 3 mois minimum de traitement par modulateur (38.1%), après 6 mois (42.9%), ou plus de 12 mois après pour 19% des répondants. La modification de la kinésithérapie a eu

lieu après celles des nébulisations chez 68.8% des médecins, en même temps pour 25% et avant celle des nébulisations pour 6.3%. 100% des répondants continuent de prescrire une séance de kinésithérapie à chaque visite au CRCM pour les patients sous modulateurs.

73.5% pensent modifier leur prescription de kinésithérapie pour les enfants qui pourront bénéficier du traitement par ETI. Parmi eux, 92% pensent diminuer le nombre de séance, 8% l'arrêter complètement et 44% favoriser les exercices cardio-respiratoires par rapport au drainage bronchique.

4. Activité physique

Avant l'ère des modulateurs, 88.2% des répondants incitaient tous leurs patients à l'activité physique et 11.8% incitaient plus de la moitié de leurs patients.

Pour 55.9%, les enfants bénéficiaient d'un suivi spécialisé avec un éducateur en activité physique adaptée, principalement à la demande du patient (63.2%) ou de façon annuelle (15.8%). Depuis l'introduction des modulateurs, l'incitation à l'activité physique est restée similaire avec 85.3% des répondants incitant tous leurs patients (tableau 2). Chez les enfants traités par modulateurs IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA qu'ils fassent ou non déjà une activité sportive régulière, environ un quart des médecins les encouragent encore plus qu'avant à en pratiquer. Le reste des répondants en parle comme avant, aucun n'en parle moins. Pour les enfants qui pourront bénéficier de l'ETI, 17.6% des répondants pensent recommander davantage la pratique de l'exercice physique. Aucun ne pensent diminuer ses recommandations de pratique sportive, le reste du panel, soit 82.3%, ne pense pas changer de pratique.

5. Azithromycine

L'azithromycine à dose anti-inflammatoire était utilisée chez moins de la moitié des patients pour 58.8% des répondants et chez plus de la moitié des patients pour 41.2%. Aucun médecin du panel n'en prescrivait à l'ensemble de ses patients. 91% des médecins présentaient cette thérapeutique aux patients et leur famille au moment de l'introduction du médicament, il n'était

jamais évoqué dès le diagnostic. 82.4% le prescrivait selon des critères cliniques d'exacerbations itératives, notamment chez les enfants sensibles aux infections virales hivernales, ou chez ceux avec une comorbidité asthmatique sévère non contrôlée, 67.6% selon des critères bactériologiques en cas de colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, 38.2% selon des critères radiologiques devant la présence de bronchectasies, 17.6% selon un critère d'âge à partir de 6 ans (figure 1).

82.4% des répondants avaient déjà arrêté l'azithromycine avant l'ère des modulateurs chez certains de leurs patients devant leur amélioration clinique. L'observance de l'azithromycine était perçue comme excellente pour 26.5%, bonne pour 58.8% et moyenne pour 14.7%.

Depuis l'introduction des modulateurs IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA, la prescription d'azithromycine concerne moins de la moitié des patients pour 76.5% des répondants et plus de la moitié des patients pour plus que 23.5% (tableau 2). Chez les enfants qui avaient déjà l'azithromycine avant de débiter un modulateur, 70.6% des répondants ont modifié leur prescription après avoir débuté la thérapie ciblée en arrêtant le traitement pour 91.7% d'entre eux ou en le diminuant pour 12.5%. Ces modifications ont eu lieu trois mois après le début du modulateur pour 29.2% des médecins, six mois après pour 45.8% et plus de douze mois après pour 16.7%.

L'azithromycine a été débutée après la mise en place du modulateur chez certains enfants pour 29.4% des médecins. Seulement 11.8% ont modifié leurs critères d'introduction de l'azithromycine, favorisant des critères cliniques (85%) et bactériologiques (64.7%).

79.4% des répondants pensent modifier leur prescription d'azithromycine pour les enfants qui pourront bénéficier de la trithérapie ETI, en la diminuant pour 48.1%, en l'arrêtant pour 48.1% et en l'augmentant pour 3.7%.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude attestent d'une évolution des prescriptions de soins de drainage bronchique depuis l'introduction des traitements modulateurs de CFTR.

Parmi les soins permettant d'améliorer la clairance muco-ciliaire, la kinésithérapie respiratoire et l'incitation à l'activité physique étaient ceux utilisés pour le plus grand nombre de patients. Cela est toujours le cas depuis l'arrivée des traitements modulateurs par IVA, LUM-IVA et TEZ-IVA (tableau 2). L'azithromycine à visée anti-inflammatoire concerne moins de patients que les autres soins analysés dans cette étude, y compris depuis les modulateurs. Cette observation peut en partie s'expliquer par son efficacité interindividuelle assez variable, justifiant parfois un arrêt de traitement après quelques mois en cas d'inefficacité clinique [1]. La question des résistances que pourrait engendrer l'azithromycine chez des patients déjà régulièrement traités par antibiotique peut aussi être une limitation à sa prescription.

Dans notre étude, la proportion de patients bénéficiant de kinésithérapie respiratoire, de nébulisations de mucoactifs et/ou d'azithromycine a diminué pour chacun de ces items depuis l'arrivée des modulateurs (tableau 2). En revanche, l'activité physique reste autant préconisée qu'avant.

L'introduction des modulateurs de CFTR n'a pas modifié le moment choisi pour présenter les différents soins de drainage aux patients et à leurs familles. La kinésithérapie est présentée dès l'annonce diagnostique et débutée très tôt dans la vie des patients, dans le mois suivant le diagnostic essentiellement, comme préconisé par les recommandations [15]. Les nébulisations de mucoactifs sont parfois présentées au diagnostic mais le plus souvent au moment de leur introduction plus tard dans la vie de l'enfant, tout comme pour l'azithromycine qui n'était, lui en revanche, jamais abordé dès le diagnostic. Ces résultats confirment la position centrale de la kinésithérapie en France dans le drainage bronchique.

Le kinésithérapeute est un acteur essentiel pour les soins de drainage en adaptant ses techniques à chaque patient. Devant l'existence de multiples techniques et pratiques d'un pays à l'autre, la personnalisation de chaque séance à chaque patient est essentielle pour favoriser son observance [21]. Si avant l'ère des modulateurs, ce sont surtout les techniques de drainage qui étaient employées, depuis l'arrivée de la thérapie ciblée sur le marché, c'est l'objectif même des séances qui a été adapté tout comme leur fréquence. Puisque les patients deviennent moins sécrétants sous modulateurs, le drainage peut être moins nécessaire, par contre peuvent persister des troubles de ventilation nécessitant plutôt des exercices cardiorespiratoires et de reventilation. De ce fait, très peu de répondants ont complètement arrêté la kinésithérapie pour les patients sous modulateurs en comparaison avec les nébulisations de mucoactifs ou l'azithromycine. Par ailleurs, même si la fonction respiratoire peut être améliorée sous modulateurs, le kinésithérapeute reste un soignant de proximité pour l'éducation thérapeutique du patient qui est fondamentale dans la mucoviscidose [19]. Il permet aussi de faire le lien avec le CRCM en cas d'éventuelle dégradation clinique. Enfin, une évaluation par les kinésithérapeutes experts du CRCM de chaque enfant à chaque visite reste essentielle pour les répondants à cette étude, y compris pour les patients sous modulateurs, comme indiqué dans le Protocole national de diagnostic et de soins [19], du fait des connaissances bien spécifiques que requière la mucoviscidose.

Concernant les nébulisations de mucoactifs, la dornase alfa et le SSH sont les deux molécules majoritairement prescrites, utilisées quotidiennement ou de façon pluri-hebdomadaire, en accord avec les recommandations [5]. Le mannitol n'était utilisé par aucun praticien dans ce questionnaire, concordant avec les données du registre de Vaincre la Mucoviscidose et de l'ECFS [32,36]. Malgré l'existence de recommandations nord-américaines et européennes [3,5], la proportion de patients sous nébulisations de mucoactifs, que ce soit dornase alfa ou SSH, est très variable selon les pays, nettement inférieure en France en comparaison à la

Grande-Bretagne et encore moindre par rapport aux Etats-Unis [36–38]. Ces données reflètent une certaine hétérogénéité des pratiques expliquée en partie par les difficultés d'accès aux soins et le prix des thérapeutiques dans certains pays.

Les décisions de prescription de dornase alfa, de SSH ou d'azithromycine sont dominées par la clinique avant tout, chez des enfants avec difficultés de drainage, très encombrés ou exacerbateurs fréquent. Les médecins se basent d'autant plus sur ces critères cliniques depuis l'arrivée des traitements modulateurs. Les thérapies ciblées, en restaurant le transport ionique, améliorent la rhéologie du mucus qui devient plus facile à expectorer, diminuant l'encombrement et les exacerbations. Il s'est alors logiquement posé la question de diminuer les soins de drainage bronchique pour les patients sous modulateurs lorsqu'ils devenaient moins symptomatiques, l'objectif étant de diminuer le fardeau en lien avec ces traitements et d'améliorer l'observance [30].

Avant l'ère des modulateurs, les nébulisations de SSH et l'azithromycine étaient parfois arrêtées chez certains patients stables cliniquement, ce qui était plus rare pour la dornase alfa et encore plus pour la kinésithérapie. Pour les enfants bénéficiant d'un traitement par IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA, les soins de drainage bronchique ont tendance à être moins prescrits voire à être arrêtés. Quasiment deux tiers des participants à cette étude ont modifié à la baisse leurs prescriptions de dornase alfa et/ou de SSH, de kinésithérapie et d'azithromycine. Les prescripteurs attendent au minimum 3 mois de traitement par modulateurs avant de faire toute modification de soins, et le plus souvent, 6 mois. Chronologiquement, ce sont plutôt les nébulisations qui sont modifiées en premier. Plusieurs études ont déjà décrit une diminution de l'utilisation de SSH et de dornase alfa sous IVA, y compris chez les enfants [39,40]. L'étude américaine SIMPLIFY a récemment conclu à la non-infériorité de l'arrêt pendant six semaines du SSH à 3% ou plus et/ou de la dornase alfa sur le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) comparé à la poursuite de ces traitements, pour des patients de 12 ans et plus sous ETI

depuis au moins 3 mois dont la fonction respiratoire était relativement préservée [41]. Lors de l'élaboration du questionnaire pour notre étude, la mise sur le marché de la trithérapie ETI pour tous les enfants de plus de six ans n'avait pas encore eu lieu. C'est pourquoi nous avons choisi de recueillir les prévisions des répondants quant à leurs futures prescriptions pour leurs patients qui pourront bénéficier prochainement de la trithérapie. Les résultats montrent qu'une grande majorité des répondants pense modifier leurs prescriptions de nébulisations de mucoactifs pour ces enfants sous ETI, en les diminuant ou les arrêtant, à l'instar des autres modulateurs. Une étude anglaise, CF-STORM, similaire à SIMPLIFY, est en cours et permettra d'étayer ces données. L'impact à long terme de l'arrêt des nébulisations de mucoactifs sur la fonction respiratoire reste à déterminer. Les modalités d'arrêt des nébulisations devront également être précisées. Dans la présente étude, les nébulisations de dornase alfa et de SSH avaient été modifiées en même temps ou l'une après l'autre, dans un sens ou l'autre, sans schéma préférentiel. Avec la perspective d'accès à la trithérapie pour les jeunes enfants de deux à cinq ans [42], il serait intéressant d'étudier la possibilité de ne pas débiter du tout les nébulisations de mucoactifs chez ces enfants compte tenu de leur accès précoce à la thérapie ciblée, comme pensent le faire presque 50% des répondants dans notre étude.

Pour les jeunes patients qui seront sous trithérapie ETI, les répondants prévoient aussi d'adapter la kinésithérapie respiratoire avec non seulement une prévision de diminution de la fréquence des séances mais aussi une modification des techniques employées afin de favoriser les exercices cardio-respiratoires, comme appliqué pour les autres modulateurs. La prescription d'azithromycine sera aussi, prévoient-ils, revue à la baisse ou arrêtée. Si les études sur les nouveaux modulateurs sont plutôt encourageantes, il subsiste des incertitudes quant à leur impact sur la fonction respiratoire au long cours et le côté rémanent de cette efficacité. En effet, plusieurs études ont rapporté un maintien de l'amélioration de la fonction respiratoire à 5 ans

d'utilisation de l'Ivacaftor y compris en pédiatrie et ce peu importe le VEMS de base [37]. Il convient de rester vigilant sur l'évolution respiratoire de ces patients, et, en ce sens, les kinésithérapeutes participent au travail de sentinelle auprès des patients, dont les symptômes d'exacerbation respiratoire sont parfois difficiles à identifier depuis la prise des modulateurs, pour décider l'instauration d'une cure antibiotique. Le lien avec le kinésithérapeute de proximité semble donc important à maintenir en adaptant les séances aux besoins de chaque patient. Ce lien devrait être instauré dès le plus jeune âge même en l'absence de symptôme car une habitude prise dans l'enfance a plus de chance d'être maintenue sur le long terme.

L'adhérence au traitement perçue par les praticiens est similaire pour la kinésithérapie et les nébulisations de mucoactifs, meilleure pour l'azithromycine, ce qui pourrait s'expliquer par le caractère très chronophage et par une mise en application plus complexe de la kinésithérapie et des nébulisations [43]. On comprend alors que pour diminuer la pénibilité des traitements, les patients demandent en priorité à arrêter les nébulisations et à remplacer les séances de kinésithérapie respiratoire classiques par de l'activité physique [35].

Les enfants atteints de mucoviscidose ont plus de risque que leur pairs d'être moins actifs physiquement, de par la sévérité de leur maladie, leur fatigabilité, la contrainte liée aux traitements et aussi la possible surprotection des parents, cumulant ainsi les conséquences de l'inactivité physique à celles de la maladie chronique [20]. L'amélioration de la fonction respiratoire par les modulateurs de CFTR permettra peut-être de lever certains freins à l'activité physique, et donne l'occasion aux soignants de mettre l'accent sur la nécessité d'intégrer une routine sportive au plan de soin de leurs patients. L'activité physique est la seule thérapeutique dans cette étude à ne pas avoir été diminué sous modulateurs IVA, LUM-IVA ou TEZ-IVA mais plutôt maintenue voire augmentée. Aucun répondant ne pense diminuer son incitation à l'activité physique pour les enfants qui pourront bénéficier de la trithérapie ETI. L'activité physique est perçue par les patients plus positivement que la kinésithérapie compte tenu de ses

bénéfices sur la santé globale et de la possibilité d'intégration avec leurs pairs [12]. Elle permet de normaliser la vie du patient plutôt qu'ajouter un énième traitement à la longue liste de thérapeutiques déjà prescrites. Un consensus d'expert a récemment déterminé qu'une séance de sport pouvait remplacer une séance de drainage bronchique si l'entraînement était en aérobie, pendant au moins 20 minutes, assez intense pour provoquer un essoufflement important, et s'il était associé à de la toux pour expectorer les sécrétions mobilisées [44]. Une étude française pédiatrique a montré que le volume de sécrétions expectorées pouvait être similaire entre une séance de drainage classique et une séance de sport associée à de la toux et des expirations forcées [45]. Le remplacement d'une séance de kinésithérapie classique par une séance de sport pourrait permettre une optimisation du temps de traitement et améliorer la qualité de vie des patients. Cela pourrait être l'occasion pour les CRCM de développer le suivi par un éducateur en activité physique adaptée, ce qui n'est pas disponible dans tous les centres français d'après nos résultats.

Bien que non exhaustive, la représentation de 22 CRCM différents parmi les 33 CRCM français pédiatriques ou mixtes [32] par des médecins de profils différents en termes d'années d'expérience a permis une description des pratiques de drainage bronchique appliquées en France pour les enfants de moins de 12 ans. A ce jour, aucune autre étude à notre connaissance n'avait déjà fait un état des lieux des modalités de ces prescriptions en pédiatrie.

Ce travail présente un biais de mémoire en lien avec le caractère rétrospectif de certaines questions, limitant la véracité des données recueillies par rapport à la vie réelle. Nous avons choisi de réaliser un sondage plutôt qu'un recueil de données sur dossier médical pour essayer d'obtenir une plus grande représentativité des centres français. Enfin, chaque question portait sur les habitudes des praticiens sans prendre en compte la singularité de chaque patient.

CONCLUSION

En France, chez les enfants de moins de 12 ans suivis pour la mucoviscidose, les prescriptions de nébulisations de dornase alfa et de SSH, d'azithromycine orale à visée anti-inflammatoire et de kinésithérapie respiratoire ont diminué depuis l'introduction des traitements modulateurs de la protéine CFTR, permettant de réduire la pénibilité en lien avec leur complexe protocole de soin. Si l'arrêt des nébulisations de mucoactifs est à l'étude, il ne semble en revanche pas question pour le moment d'arrêter la kinésithérapie, pilier de la prise en charge respiratoire dans la mucoviscidose, mais plutôt de l'adapter aux nouveaux besoins des patients, à savoir moins de drainage et plus d'exercices cardio-respiratoires et de reventilation. L'activité physique ressort de cette étude comme un « soin » fondamental pour la santé globale des patients mais aussi, sous condition d'intensité, pour la clairance muco-ciliaire, et ce, d'autant plus depuis les thérapies ciblées.

Des études supplémentaires seront nécessaires pour suivre l'évolution des soins de drainage bronchique sous trithérapie par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor dans la population pédiatrique et évaluer son impact sur la fonction respiratoire.

ANNEXE 1 - TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des CRCM représentés dans le questionnaire (à noter, 3 non-réponses sur 34)

	Nb Occurrences
Lyon	3
Nancy	3
Angers	2
Dijon	2
Rennes	2
Toulouse	2
Trousseau	2
Amiens	1
Giens	1
Lille	1
Marseille	1
Montpellier	1
Morbihan	1
Nantes	1
Reims	1
Réunion	1
RobertDebré	1
Roscoff	1
Rouen	1
Strasbourg	1
Tours	1
Vannes	1

Tableau 2 : Proportion de médecins prescrivant les différents soins de drainage bronchique

	Avant les modulateurs (%)	Depuis les modulateurs (%)
Nébulisations de mucoactifs		
100% des patients	17,6	8,8
> 50% des patients	79,4	64,7
< 50% des patients	2,9	26,5
Aucun patient	0	0
Kinésithérapie respiratoire		
100% des patients	88,2	58,8
> 50% des patients	8,8	26,5
< 50% des patients	2,9	14,7
Aucun patient	0	0
Azithromycine		
100% des patients	0	0
> 50% des patients	41,2	23,5
< 50% des patients	58,8	76,5
Aucun patient	0	0
Activité physique		
100% des patients	88,2	85,3
> 50% des patients	11,8	8,8
< 50% des patients	0	5,9
Aucun patient	0	0

ANNEXE 2 - FIGURES

Figure 1 : Critères d'introduction, avant modulateurs, de dornase alfa (A), de SSH (B) et d'azithromycine à visée anti-inflammatoire (C)

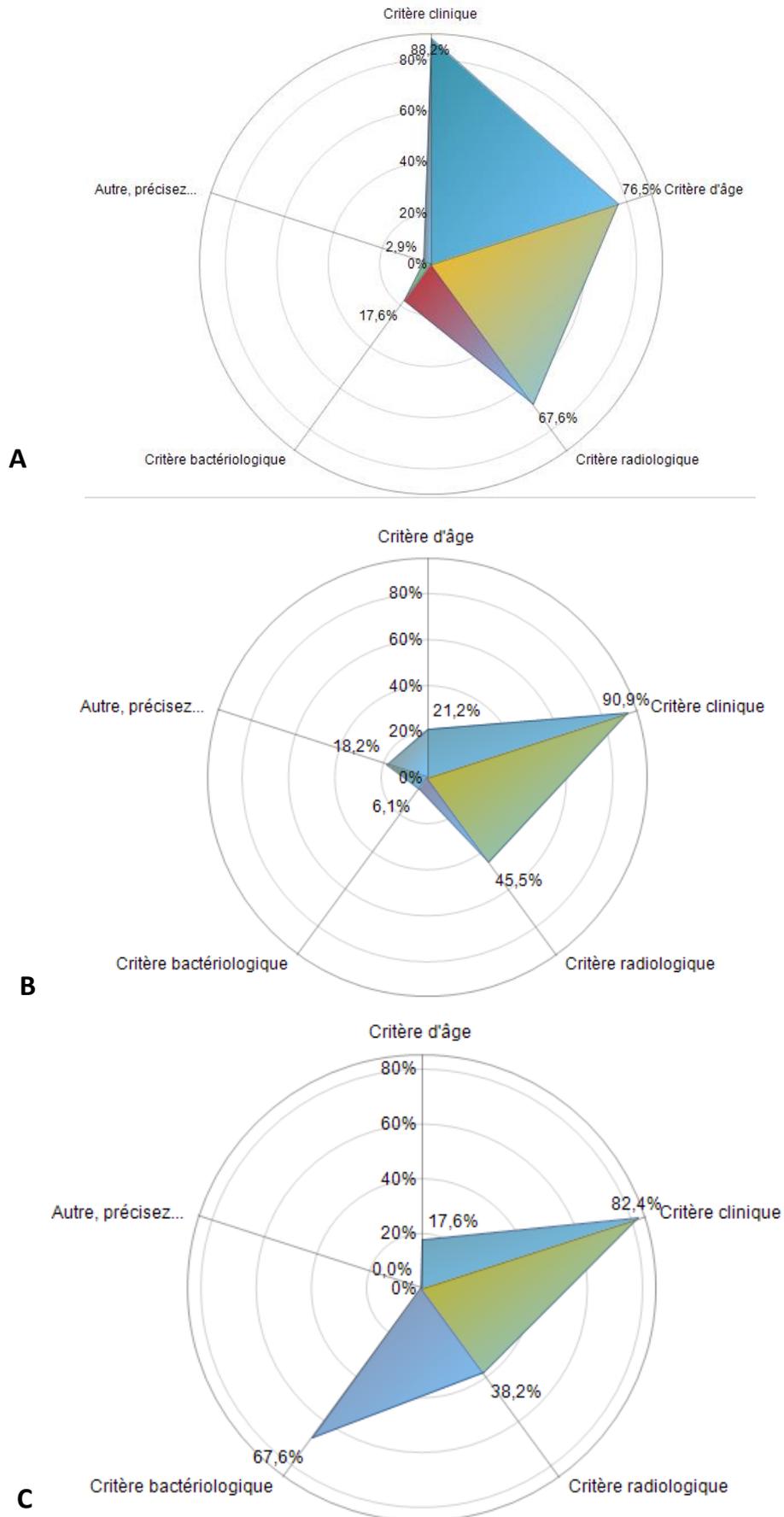
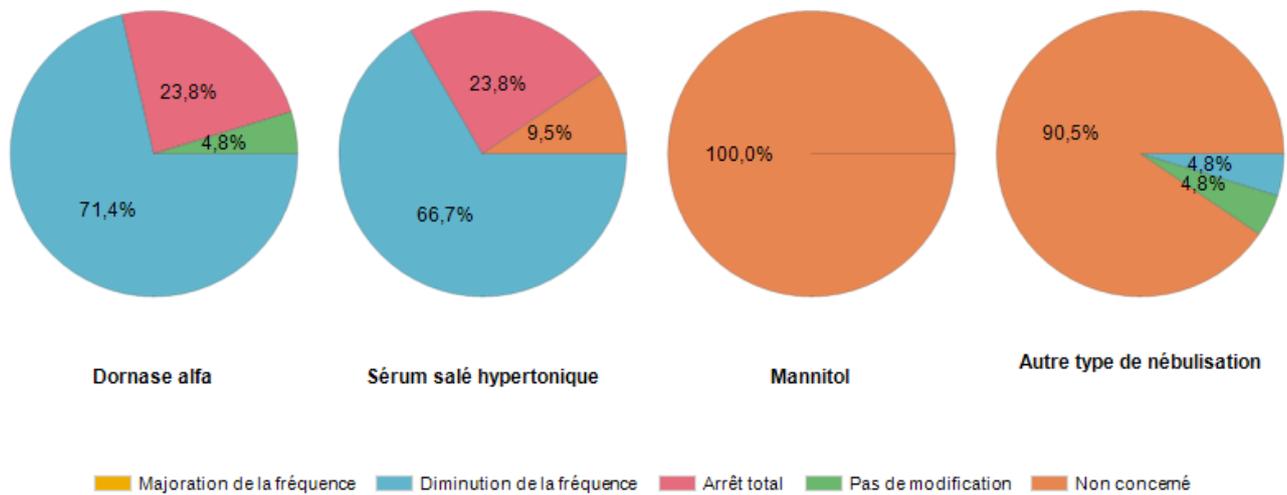


Figure 2 : Modifications de la prescription des nébulisations de mucoactifs depuis l'introduction des modulateurs de CFTR



ANNEXE 3 : LISTE DES ABREVIATIONS

- CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
- CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
- ECFS : European Cystic Fibrosis Society
- ETI : Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor
- ENaC : Epithelial sodium channel
- IVA : Ivacaftor
- LUM-IVA : Lumacaftor-Ivacaftor
- PEP : Pression expiratoire positive
- rhDNase : désoxyribonucléase recombinante humaine
- SSH : Sérum salé hypertonique
- TEZ-IVA : Tezacaftor-Ivacaftor
- VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE

Dans quel CRCM exercez-vous ?

Il s'agit d'un CRCM :

- Pédiatrique
- Mixte

Depuis combien d'année(s) exercez-vous en CRCM ?

Les décisions d'introduction de traitement (nébulisations, kinésithérapie, azithromycine etc) se font-elles en concertation pluridisciplinaire au sein du CRCM ?

- Oui
- Non

Les prestataires jouent-ils un rôle dans la décision thérapeutique ?

- Oui
- Non

1-Nébulisations à visée de drainage bronchique

Avant l'ère des modulateurs :

La prescription de nébulisations pour le drainage bronchique concernait :

- 100% des patients
- Plus de 50% des patients
- Moins de 50% des patients
- aucun patient

A quel moment de la prise en charge donniez-vous les informations concernant les nébulisations à l'enfant et ses parents ?

- Dès le diagnostic
- Au moment de l'introduction des nébulisations
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Prescriviez-vous de la dornase alfa ?

- Oui
- Non

Sur quel(s) critère(s) débutiez-vous les nébulisations de dornase alfa ?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous préciser ce(s) critère(s) ?

A quelle fréquence prescriviez-vous les nébulisations de dornase alfa ?

- Plus d'une fois par jour
- 1 fois par jour
- Plusieurs fois par semaine
- 1 fois par semaine ou moins

Vous est-il déjà arrivé d'arrêter sur le long terme les nébulisations de dornase alfa, devant l'amélioration clinique du patient, avant la mise sous modulateur ?

- Oui
- Non

Prescriviez-vous du sérum salé hypertonique ?

- Oui
- Non

A quel pourcentage ?

- 3%
- 6%
- 7%
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Sur quel(s) critère(s) débutiez-vous les nébulisations de sérum salé hypertonique ?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous préciser ce (ces) critère(s) ?

A quelle fréquence prescriviez-vous les nébulisations de sérum salé hypertonique ?

- Plus d'une fois par jour
- 1 fois par jour
- Plusieurs fois par semaine
- 1 fois par semaine ou moins

Vous est-il déjà arrivé d'arrêter sur le long terme les nébulisations de sérum salé hypertonique, devant l'amélioration clinique du patient, avant la mise sous modulateur ?

- Oui
- Non

Prescriviez-vous du Mannitol en nébulisation ?

- Oui
- Non

Sur quel(s) critère(s) débutiez-vous les nébulisations de mannitol ?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous précisez ce (ces) critère(s) ?

A quelle fréquence prescriviez-vous les nébulisations de mannitol ?

- Plus d'une fois par jour
- 1 fois par jour
- Plusieurs fois par semaine
- 1 fois par semaine ou moins

Vous est-il déjà arrivé d'arrêter sur le long terme les nébulisations de mannitol, devant l'amélioration clinique du patient, avant la mise sous modulateur ?

- Oui
- Non

Prescrivez-vous un autre type de nébulisation que ceux cités précédemment, à visée de drainage bronchique ?

- Non
- Oui, précisez...

Oui, précisez... :

Chez un même enfant, vous prescriviez

- Un seul type de nébulisation
- la dornase alfa en association avec le sérum salé hypertonique
- une autre association de molécules, précisez...

une autre association de molécules, précisez... :

Comment qualifieriez-vous l'adhésion aux nébulisations chez les enfants et leur parents ?

Mauvaise

Excellente

Depuis l'arrivée des traitements modulateurs de la protéine CFTR hors trithérapie (Kalydeco, Orkambi et Symkevi) :

La prescription de nébulisation pour le drainage bronchique concerne :

- 100% des patients
- Plus de 50% des patients
- Moins de 50% des patients
- Aucun patient

Chez les enfants nouvellement diagnostiqués qui sont ou seront éligibles à un traitement modulateur, à quel moment informez-vous l'enfant et ses parents sur les nébulisations désormais ?

- Dès le diagnostic
- Lors de la mise en route des nébulisations
- Autre, précisez

Autre, précisez :

Concernant les enfants de moins de 12 ans sous modulateur, chez ceux qui avaient déjà des nébulisations avant la mise sous modulateur, en avez-vous modifié la prescription ?

- Oui
- Non
- Non concerné

Comment avez-vous modifié votre prescription pour chaque type de nébulisation ?

	Majoration de la fréquence	Diminution de la fréquence	Arrêt total	Pas de modification	Non concerné
Dornase alfa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sérum salé hypertonique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mannitol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre type de nébulisation défini précédemment	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si vous avez diminué la fréquence de plusieurs molécules, dans quel ordre l'avez-vous fait ?

- Dornase alfa puis sérum salé hypertonique
- Sérum salé hypertonique puis dornase alfa
- en même temps
- Non concerné
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Combien de temps après la mise sous modulateur avez-vous attendu pour faire ces changements ?

- Immédiatement
- 1 mois
- 3 mois
- 6 mois
- 12 mois ou plus

Pour ceux qui n'avaient pas encore de nébulisation, les avez-vous débutées ou envisagez-vous de les débuter après la mise sous modulateur ?

- Oui
- Non
- Non concerné

Avez-vous modifié vos critères d'instauration des nébulisations de

	Oui	Non	Non concerné
Dornase alfa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sérum salé hypertonique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mannitol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre nébulisation citée précédemment	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sur quel(s) critère(s) débutez-vous les nébulisations de dornase alfa désormais ?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous préciser ce(s) critère(s) ?

Sur quel(s) critère(s) débutez-vous les nébulisations de sérum salé hypertonique désormais?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous précisez ce(s) critère(s) ?

Sur quel(s) critère(s) débutez-vous les nébulisations de mannitol désormais?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous précisez ce(s) critère(s) ?

A l'ère de la trithérapie par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (Kaftrio)

La trithérapie par Kaftrio est depuis mai 2022 disponible en accès précoce pour les 6-11 ans homo ou hétérozygote pour la mutation F508del qui ne bénéficient pas déjà d'un autre modulateur et, depuis le 20 décembre 2022, à tous les les 6-11 ans homo ou hétérozygote F508del, avec une perspective d'accès pour les enfants de moins de 6 ans les années à venir.

En regard de votre expérience avec le Kaftrio et les autres modulateurs, pensez-vous modifier vos pratiques actuelles de nébulisations à visée de drainage bronchique chez les moins de 12 ans qui pourront bénéficier du Kaftrio ?

- Oui
- Non

Si oui, dans quel sens ?

- Augmentation des nébulisations
- Diminution des nébulisations

Concernant les enfants nouvellement diagnostiqués n'ayant pas encore de nébulisation, qui sont ou seront éligible au Kaftrio, pensez-vous ne pas débuter du tout les nébulisations pour le drainage bronchique ?

- Oui
- Non

2-KINESITHERAPIE, hors exacerbation

Avant l'ère des modulateurs :

La prescription de kinésithérapie respiratoire concernait

- 100 % des patients
- Plus de 50% des patients
- Moins de 50% des patients
- Aucun patient

A quel moment de la prise en charge abordez-vous l'information sur la kinésithérapie avec l'enfant et ses parents ?

- Dès le diagnostic
- Au moment de l'introduction de la kinésithérapie
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Débutiez-vous la kinésithérapie :

- Dans le premier mois suivant le diagnostic
- Entre le 1er et le 3ème mois suivant le diagnostic
- Plus de 3 mois après le diagnostic
- Autre critère de début de la kinésithérapie, précisez

Autre critère de début de la kinésithérapie, précisez :

A quelle fréquence la prescrivez-vous hors contexte d'exacerbation ?

- Plus d'une fois par jour
- 1 fois par jour
- Plusieurs fois par semaine
- 1 fois par semaine
- Moins de 1 fois par semaine

Précisez-vous sur la prescription la/les technique(s) de kinésithérapie ?

- Oui
- Non, laissé à l'appréciation des kinésithérapeutes

Si oui, laquelle ou lesquelles préconisez-vous ?

- Technique de respiration en cycle actif
- Drainage autogène
- Drainage autogène assisté
- PEP
- High PEP
- Oscillating PEP
- Drainage postural et percussion
- Ventilation à percussion intra-pulmonaire
- Technique spécifique de toux
- Oscillation haute fréquence extra-thoracique (the VEST)
- Travail de la compliance thoracique
- exercices cardio-respiratoires
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Les patients ont-ils une séance de kinésithérapie respiratoire à chaque consultation de suivi au CRCM ?

- Oui
- Non

Vous est-il déjà arrivé d'arrêter la kinésithérapie respiratoire sur le long terme devant l'amélioration clinique du patient avant la mise sous modulateur ?

- Oui
- Non

Comment qualifieriez-vous l'adhésion à la kinésithérapie ?

Mauvaise

Excellente

Depuis l'arrivée des traitements modulateurs de la protéine CFTR hors trithérapie (Kalydeco, Orkambi, Symkevi) :

La prescription de kinésithérapie respiratoire concerne

- 100% des patients
- Plus de 50 % des patients
- Moins de 50% des patients
- Aucun patient

Chez les enfants nouvellement diagnostiqués qui sont ou seront éligibles à un traitement modulateur, à quel moment informez-vous l'enfant et ses parents sur la kinésithérapie désormais ?

- Au moment du diagnostic
- Lors de la mise en route de la kinésithérapie
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Chez ces mêmes enfants, débutez-vous la kinésithérapie :

- Dans le premier mois suivant le diagnostic
- Entre le 1er et le 3ème mois suivant le diagnostic
- Plus de 3 mois après le diagnostic
- Autre critère de début de la kinésithérapie, précisez

Autre critère de début de la kinésithérapie, précisez :

Concernant les patients de moins de 12 ans pouvant bénéficier d'un modulateur :

Chez ceux qui avaient déjà la kinésithérapie avant la mise sous modulateur, avez-vous modifié vos prescriptions (hors exacerbation) ?

- Oui
- Non
- Non concerné

Avez-vous modifié le rythme des séances de kinésithérapie ?

- Oui, Augmentation de la fréquence des séances
- Oui, Diminution de la fréquence des séances
- Oui, arrêt total (hors exacerbation)
- Non, pas de modification
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Avez-vous modifié la technique de kinésithérapie ?

- Oui
- Non

Si oui, vous favorisez :

- Les techniques de drainage
- Les techniques de reventilation/exercices cardio-respiratoires
- Les deux
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Combien de temps après la mise sous modulateur avez-vous attendu pour faire ces changements ?

- Immédiatement
- 1 mois
- 3 mois
- 6 mois
- 12 mois ou plus

Avez-vous modifié la prescription de kinésithérapie :

- Avant celle des nébulisations
- Après celle des nébulisations
- En même temps

Les patients sous modulateur ont-ils une séance de kinésithérapie respiratoire à chaque consultation de suivi au CRCM ?

- Oui
- Non

A l'ère de la trithérapie par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (Kaftrio) :

En regard de votre expérience avec le Kaftrio et les autres modulateurs, pensez-vous modifier vos pratiques actuelles de kinésithérapie respiratoire chez les moins de 12 ans qui pourront bénéficier du Kaftrio ?

- Oui
- Non

Si oui, dans quel sens ?

- Augmentation du nombre de séance
- Diminution du nombre de séance
- Arrêt total
- Diminution des techniques de drainage et augmentation des exercices cardio-respiratoires
- Autre, précisez

Autre, précisez :

3-AZITHROMYCINE à visée anti-inflammatoire

Avant l'ère des modulateurs :

La prescription d'azithromycine à visée anti-inflammatoire concernait

- 100% des patients
- Plus de 50% des patients
- Moins de 50% des patients
- Aucun patient

A quel moment de la prise en charge abordez-vous l'information sur l'azithromycine avec l'enfant et ses parents ?

- Dès le diagnostic
- Au moment de l'introduction du traitement
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Sur quel(s) critère(s) débutez-vous l'azithromycine ?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous préciser ce(s) critère(s) ?

Vous est-il déjà arrivé d'arrêter l'azithromycine sur le long terme devant l'amélioration clinique du patient, avant la mise sous modulateur ?

- Oui
- Non

Comment qualifieriez-vous l'observance de l'azithromycine ?

Mauvaise Excellente

Depuis l'arrivée des traitements modulateurs de la protéine CFTR hors trithérapie (Kalydeco, Orkambi, Symkevi) :

La prescription d'azithromycine concerne :

- 100% des patients
- Plus de 50% des patients
- Moins de 50% des patients
- Aucun patient

A quel moment de la prise en charge abordez-vous l'information sur l'azithromycine avec l'enfant et ses parents désormais ?

- Dès le diagnostic
- Au moment de l'introduction du traitement
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Chez ceux qui avaient déjà l'azithromycine avant la mise sous modulateur, avez-vous modifié vos prescriptions ?

- Oui
- Non

Avez-vous :

- Augmenté le traitement
- Diminué le traitement
- Arrêté le traitement
- Autre modification à préciser

Autre modification à préciser :

Combien de temps après la mise sous modulateur avez-vous attendu pour faire ces changements ?

- Immédiatement
- 1 mois
- 3 mois
- 6 mois
- 12 mois ou plus

Parmi les patients sous modulateur qui ne prenaient pas encore d'azithromycine, en avez-vous débuté ?

- Oui
- Non

Avez-vous modifié vos critères d'instauration de l'azithromycine ?

- Oui
- Non

Sur quel(s) critère(s) débutez-vous l'azithromycine désormais ?

- Critère d'âge
- Critère clinique
- Critère radiologique
- Critère bactériologique
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Pouvez-vous préciser ce(s) critère(s) ?

A l'ère de la trithérapie par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (Kaftrio) :

En regard de votre expérience avec le Kaftrio et les autres modulateurs, pensez-vous modifier vos pratiques actuelles concernant l'azithromycine chez les moins de 12 ans qui pourront bénéficier du Kaftrio ?

- Oui
- Non

Si oui, dans quel sens ?

- Augmentation de l'azithromycine
- Diminution de l'azithromycine
- Arrêt total de l'azithromycine
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

4-ACTIVITE PHYSIQUE, hors exacerbation

Avant l'ère des modulateurs :

L'incitation à l'activité physique concernait :

- 100% des patients
- Plus de 50% des patients
- Moins de 50 % des patients
- Aucun patient

Les patients bénéficient-ils d'un suivi spécialisé par un éducateur en APA au sein du CRCM ?

- Oui
- Non

Si oui, à quelle fréquence ?

- Mensuelle
- Trimestrielle
- Semestrielle
- Annuelle
- A la demande
- Autre, précisez...

Autre, précisez... :

Depuis l'arrivée des traitements modulateurs de la protéine CFTR hors trithérapie (Kalydeco, Orkambi, Symkevi) :

L'incitation à l'activité physique concerne :

- 100% des patients
- Plus de 50% des patients
- Moins de 50% des patients
- Aucun patient

Concernant les patients sous modulateurs, pour ceux qui ne faisaient pas d'activité physique, le recommandez vous :

- Plus qu'avant la mise sous modulateur
- Moins qu'avant la mise sous modulateur
- Pas de changement depuis la mise sous modulateur

A l'ère de la trithérapie par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (Kaftrio) :

En regard de votre expérience avec le Kaftrio et les autres modulateurs, pensez-vous modifier vos pratiques actuelles concernant l'activité physique chez les moins de 12 ans qui pourront bénéficier du Kaftrio ?

- Oui
- Non

Si oui, dans quel sens ?

- Augmentation de l'activité physique
- Diminution de l'activité physique

Pour ceux qui faisaient déjà de l'activité physique, votre discours concernant l'incitation à l'activité physique a-t-elle changé depuis la mise sous modulateur ?

- Oui, j'en parle plus
- Oui, j'en parle moins
- Non, je n'ai rien changé

BIBLIOGRAPHIE

1. Noël S, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques ; EMC - Pédiatrie. 2019;0(0):1-23 [Article 4-059-Z-10]
2. Programme CFTR2 [Internet]. Disponible sur : <http://cftr2.org> (consulté le 14 mai 2023)
3. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mars 2018;17(2):153-78.
4. Terlizzi V, Castellani C, Taccetti G, Ferrari B. Dornase alfa in Cystic Fibrosis: indications, comparative studies and effects on lung clearance index. *Ital J Pediatr.* déc 2022;48(1):141.
5. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2013;187(7):680-9.
6. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 1 avr 2016;137(4):e20151784.
7. Terlizzi V, Masi E, Francalanci M, Taccetti G, Innocenti D. Hypertonic saline in people with cystic fibrosis: review of comparative studies and clinical practice. *Ital J Pediatr.* déc 2021;47(1):168.
8. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Apr 15;(2):CD001506.
9. Ademhan Tural D, Yalçın E, Emiralioglu N, Ozsezen B, Sunman B, Nayir Buyuksahin H, et al. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* janv 2022;57(1):142-51.
10. Duman I, Ünal G, Yilmaz AI, Güney AY, Durduran Y, Pekcan S. Inhaled Dry Powder Mannitol Treatment in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis: Evaluation of Clinical Data in a Real-World Setting. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* mars 2022;35(1):19-26.
11. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Reviews* 2020, Issue 5. Art. No.:CD008649.
12. Rowbotham NJ, Daniels TE. Airway clearance and exercise for people with cystic fibrosis: Balancing longevity with life. *Pediatr Pulmonology.* 2022;57:S50-S59.
13. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2017;195(12):1567-75.
14. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* déc 2009;155(6 Suppl):S73-93.

15. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 1 sept 2010;9(5):323-9.
16. International Physiotherapy Group - CF. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult. 7ème édition, 2019 [Internet] Disponible sur https://www.ecfs.eu/ipg_cf/booklet (consulté le 25 avril 2023).
17. Main E, Rand S. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 May 5;5(5):CD002011.
18. Ward N, Morrow S, Stiller K, Holland AE. Exercise as a substitute for traditional airway clearance in cystic fibrosis: a systematic review. *Thorax.* 22 déc 2020;thoraxjnl-2020-215836.
19. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2017 Mucoviscidose [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf (consulté le 25 avril 2023)
20. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 1 sept 2009;10(3):105-9.
21. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies. *Respir Care.* 1 avr 2009;54(4):522-37.
22. Shimizu T, Shimizu S. Azithromycin inhibits mucus hypersecretion from airway epithelial cells. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:265714.
23. Yang J. Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res.* juin 2020;48(6):300060520932104.
24. Fujikawa H, Kawakami T, Nakashima R, Nasu A, Kamei S, Nohara H, et al. Azithromycin Inhibits Constitutive Airway Epithelial Sodium Channel Activation in Vitro and Modulates Downstream Pathogenesis in Vivo. *Biol Pharm Bull.* 1 avr 2020;43(4):725-30.
25. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1 oct 2003;290(13):1749-56.
26. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of Azithromycin on Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis Uninfected With *Pseudomonas aeruginosa*: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 5 mai 2010;303(17):1707-15.
27. Stick SM, Foti A, Ware RS, Tiddens HAWM, Clements BS, Armstrong DS, et al. The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* août 2022;10(8):776-84.

28. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel PR. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Médicale*. juin 2017;46(6):e87-95.
29. Bresnick K, Arteaga-Solis E, Millar SJ, Laird G, LeCamus C. Burden of cystic fibrosis in children <12 years of age prior to the introduction of CFTR modulator therapies. *BMJ Open Respir Res*. 2 déc 2021;8(1):e000998.
30. Gifford AH, Mayer-Hamblett N, Pearson K, Nichols DP. Answering the call to address cystic fibrosis treatment burden in the era of highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. sept 2020;19(5):762-7.
31. Regard L, Martin C, Burnet E, Da Silva J, Burgel PR. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells*. 28 mai 2022;11(11):1769.
32. Vaincre la mucoviscidose. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2021 [Internet]. 2022. Disponible sur: <http://registredelamuco.org> (consulté le 15 janvier 2023)
33. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Child Basel Switz*. 15 mars 2023;10(3):554.
34. Li Q, Liu S, Ma X, Yu J. Effectiveness and Safety of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Children With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:937250.
35. Rowbotham NJ, Smith S, Leighton PA, Rayner OC, Gathercole K, Elliott ZC, et al. The top 10 research priorities in cystic fibrosis developed by a partnership between people with CF and healthcare providers. *Thorax*. avr 2018;73(4):388-90.
36. European Cystic Fibrosis Society. ECFS patient registry annual data report 2020 [Internet]. Disponible sur: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/ECFSPR_Report_2020_v1.0%20%2807Jun2022%29_website.pdf (consulté le 25 avril 2023)
37. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janv 2020;19(1):68-79.
38. Cystic Fibrosis Foundation, Patient registry, Annual data report, 2021 [Internet]. Disponible sur : <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (consulté le 04 septembre 2023)
39. Granger E, Davies G, Keogh RH. Treatment patterns in people with cystic fibrosis: have they changed since the introduction of ivacaftor? *J Cyst Fibros*. mars 2022;21(2):316-22.
40. Hubert D, Dehillotte C, Munck A, David V, Baek J, Mely L, et al. Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2 years of treatment with ivacaftor in a real-world setting. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janv 2018;17(1):89-95.

41. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, Donaldson SH, Riekert KA, Sawicki GS, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med.* avr 2023;11(4):329-40.
42. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2 Through 5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2023;rccm.202301-0084OC.
43. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mars 2009;8(2):91-6.
44. Saynor ZL, Cunningham S, Morrison L, Main E, Vogiatzis I, Reid S, et al. Exercise as airway clearance therapy (ExACT) in cystic fibrosis: a UK-based e-Delphi survey of patients, caregivers and health professionals. *Thorax.* janv 2023;78(1):88-91.
45. Reix P, Aubert F, Werck-Gallois MC, Toutain A, Mazzocchi C, Moreux N, et al. Exercise with incorporated expiratory manoeuvres was as effective as breathing techniques for airway clearance in children with cystic fibrosis: a randomised crossover trial. *J Physiother.* déc 2012;58(4):241-7.

Vu, le Président du Jury,



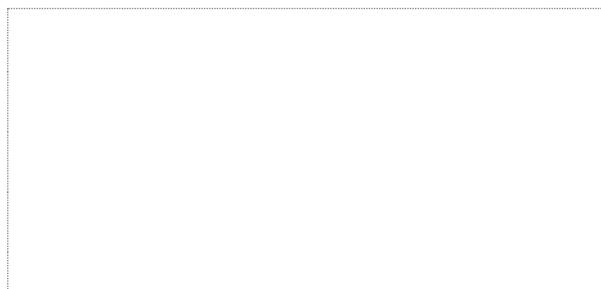
Pr Cyril FLAMANT

Vu, le Directeur de Thèse,



Dr Tiphaine ROUSSEY-BIHOUEE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PLOTEAU PRENOM : Sandra

Titre de thèse : Evolution des pratiques de drainage bronchique chez les enfants de moins de 12 ans suivis pour la mucoviscidose en France, à l'ère des traitements modulateurs de la protéine CFTR.

RÉSUMÉ

Le drainage bronchique est une pierre angulaire de la prise en charge respiratoire dans la mucoviscidose. L'amélioration de la fonction respiratoire par les récents traitements modulateurs de la protéine CFTR était l'occasion d'analyser l'évolution des prescriptions des soins de drainage bronchique chez les enfants de moins de 12 ans pouvant bénéficier de ces thérapies ciblées, à travers un questionnaire en ligne destiné aux médecins des CRCM français. Les prescriptions de nébulisations de dornase alfa et de sérum salé hypertonique, d'azithromycine à visée anti-inflammatoire et de kinésithérapie respiratoire ont diminué depuis l'introduction des traitements modulateurs, permettant de réduire la pénibilité des traitements. La kinésithérapie s'est adaptée aux nouveaux besoins des patients, à savoir, moins de drainage et plus d'exercices cardio-respiratoires et de reventilation. L'activité physique ressort de cette étude comme un « soin » fondamental pour la santé globale des patients mais aussi, sous condition d'intensité, pour la clairance muco-ciliaire, et ce, d'autant plus depuis les thérapies ciblées.

MOTS-CLÉS

Mucoviscidose, Modulateur, Drainage bronchique, Nébulisation, Kinésithérapie respiratoire, Azithromycine, Activité physique, Pédiatrie.