



**HAL**  
open science

# La thérapie protéique et les modulateurs du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose

Mélanie Falchetti

► **To cite this version:**

Mélanie Falchetti. La thérapie protéique et les modulateurs du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04513614

**HAL Id: dumas-04513614**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04513614v1>**

Submitted on 20 Mar 2024

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2024

Thèse n°37

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par FALCHETTI Mélanie

Née le 7 juillet 1998 à Clamart

Le 5 mars 2024

**La thérapie protéique et les modulateurs du canal CFTR :  
Une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose**

Sous la direction de Monsieur le Pr Jean-François QUIGNARD

Membres du jury :

M. QUIGNARD Jean-François

MCU, Président du jury

Mme. COLOMER Sylvie

MCU-PH, Membre du jury

Mme. DOUSSET Hélène

Pharmacienne d'officine, Membre du jury

## Remerciements

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Jean-François QUIGNARD,**

Je vous remercie grandement d'avoir accepté de diriger cette thèse et de présider mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

**Madame la Professeure Sylvie COLOMER,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse avec enthousiasme.

**Hélène,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de te rendre disponible pour l'occasion. Merci aussi à toi, à **Madame Camille IRIART** et **Monsieur Pierre-Marie BLANQUET** et à toute **l'équipe de la Pharmacie des Écus** pour m'avoir accompagnée durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année jusqu'à aujourd'hui, avec vos expériences et vos précieux conseils.

Je tiens aussi à remercier **Madame Fabienne ANOUFA** et l'équipe de la Pharmacie du Parc Bordelais pour m'avoir fait confiance pour la première fois, pour mes débuts en pharmacie d'officine.

**À ma famille,**

**Maman, Papa, Delphine et Léa,** merci d'avoir été là pour me soutenir durant ces longues études et depuis toujours, et aussi pour supporter mon caractère qui n'a pas toujours été facile durant les périodes compliquées. Je suis contente et fière d'en être arrivée là aujourd'hui et c'est aussi grâce à vous.

**À mes amis,**

**À mes amis d'enfance, de collège et de lycée,** que j'ai la chance d'avoir toujours à mes côtés depuis si longtemps, merci d'avoir toujours été présents, que ce soit dans les bons comme les mauvais moments. Une amitié qui dure depuis toujours et pour toujours. Il nous reste pleins de moments à vivre ensemble.

**À mes amis de pharmacie,** certains que je connais depuis la P2 et d'autres connus plus tard, un des avantages de ces longues études a été de pouvoir développer au fil des années autant d'amitiés sincères. Merci pour votre soutien, pour tous ces moments passés ensemble, des TP aux soirées et week-end organisés, je garde de très bons souvenirs de toutes ces années d'études grâce à vous.

## Table des matières

Remerciements .....	2
Table des figures .....	5
Table des tableaux .....	5
Liste des abréviations .....	6
Introduction.....	10
Définitions.....	11
Partie I : La mucoviscidose.....	12
I. Physiopathologie .....	12
A. Définition .....	12
B. Epidémiologie.....	13
C. Le gène et la protéine CFTR .....	16
D. Génétique.....	24
E. L'atteinte des différents organes dans la mucoviscidose .....	27
II. Dépistage et Diagnostic.....	42
A. Diagnostic pré-natal ou anté-natal .....	42
B. Dépistage néo-natal biologique et moléculaire.....	43
C. Conseil génétique .....	47
D. Diagnostic clinico-biologique .....	48
Partie II : Les traitements de la mucoviscidose et les conseils associés à l'officine .	53
I. Prise en charge respiratoire.....	53
A. La kinésithérapie respiratoire .....	53
B. Aérosolthérapie .....	55
C. Prise en charge anti-infectieuse .....	69
D. Oxygénothérapie.....	74
E. Transplantation pulmonaire.....	74
II. Prise en charge digestive et nutritionnelle .....	76
A. Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine .....	76
B. Traitement des troubles intestinaux .....	78
C. Traitement des troubles hépatiques .....	78
D. Prise en charge des carences nutritionnelles.....	79
Partie III : Les nouveaux traitements de la mucoviscidose: les modulateurs du canal CFTR.....	81
I. Intérêt thérapeutique : la thérapie protéique .....	81

A.	Les potentiateurs.....	85
B.	Les correcteurs .....	85
C.	Arsenal thérapeutique .....	86
D.	Tolérance et surveillance .....	92
II.	Kalydeco® (Ivacaftor) .....	94
A.	Présentation .....	94
B.	Mécanisme d'action.....	96
C.	Avantages .....	97
D.	Inconvénients .....	99
III.	Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) .....	100
A.	Présentation .....	100
B.	Mécanisme d'action.....	102
C.	Avantages .....	104
D.	Inconvénients .....	105
IV.	Symkevi® (Tezacaftor/ Ivacaftor) .....	108
A.	Présentation .....	108
B.	Mécanisme d'action.....	109
C.	Avantages .....	110
D.	Inconvénients .....	112
V.	Kaftrio® (Ivacaftor/ Tézacaftor/ Eléxacaftor) .....	113
A.	Présentation .....	113
B.	Mécanisme d'action.....	115
C.	Avantages .....	116
D.	Inconvénients .....	119
	Conclusion.....	120
	Bibliographie.....	122
	Serment de Galien.....	132
	Résumé .....	133
	Abstract .....	134

## Table des figures

Figure 1 : Mode de transmission de la mucoviscidose (7) .....	15
Figure 2 : Structure tridimensionnelle du canal CFTR (14).....	17
Figure 3 : Rôle de CFTR dans la régulation des autres canaux ioniques (20).....	20
Figure 4 : Mécanismes d'absorption de NaCl (13).....	21
Figure 5 : Mécanismes de sécrétion de NaCl (13).....	22
Figure 6 : Mécanismes de sécrétion de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (21).....	23
Figure 7 : Classification des différentes mutations du gène CFTR (24).....	27
Figure 8 : Représentation de l'appareil respiratoire (27).....	29
Figure 9 : Mécanisme de clairance mucociliaire (28).....	30
Figure 10 : Atteinte des bronches (29) .....	31
Figure 11 : Bronchiectasie (35).....	34
Figure 12 : Représentation du pancréas (36) .....	35
Figure 13 : La spirométrie (46) .....	49
Figure 14 : Aérosolthérapie par nébulisation (55).....	56
Figure 15 : Interfaces de l'aérosolthérapie par nébulisation (56) .....	57
Figure 16 : Nébuliseur pneumatique (57) .....	58
Figure 17 : Nébuliseur à tamis vibrant (58).....	58
Figure 18 : Nébuliseur ultrasonique (60).....	59
Figure 19 : Conditionnement de Pulmozyme® (66).....	63
Figure 20 : Conditionnement de TOBI® (70) .....	66
Figure 21 : Conditionnement de Colimycine® (74) .....	68
Figure 22 : Conditionnement de Cayston® (75) .....	69
Figure 23 : Classes de mutations du gène CFTR et leurs thérapeutiques associées (96) .....	83
Figure 24 : Cibles des modulateurs du canal CFTR (97).....	86
Figure 25 : Conditionnement Kalydeco® granulés sachet 75mg (112).....	94
Figure 26 : Conditionnement Kalydeco® comprimés 150mg (98) .....	94
Figure 27 : Conditionnement Orkambi® granulés sachet 100/125mg (119).....	100
Figure 28 : Conditionnement Orkambi® comprimés 200/125mg (120).....	101
Figure 29 : Potentialisation des canaux Cl <sup>-</sup> F508del-CFTR par traitement chronique à l'ivacaftor (VX-770) et lumacaftor (VX-809) (124).....	103
Figure 30 : Conditionnement Symkevi® comprimés 100/150mg (126).....	108
Figure 31 : Conditionnement Kaftrio® comprimés 75/50/100mg (128).....	113

## Table des tableaux

Tableau 1 : Implication de la génétique et de l'âge dans le choix de la thérapie protéique (110) .....	91
Tableau 2 : Posologie Kalydeco® (114) .....	96
Tableau 3 : Posologie Orkambi® (122) .....	102
Tableau 4 : Posologie Symkevi® en association avec Kalydeco® (98).....	109
Tableau 5 : Posologie Kaftrio® en association avec Kalydeco® (130) .....	114

## Liste des abréviations

**ABC** : ATP Binding Cassette

**ABCD** : Absence Bilatérale Congénitale des Canaux Déférents

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AFE** : Augmentation du Flux Expiratoire

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AJR** : Apports Journaliers Recommandés

**ALAT** : Alanine Aminotransférase

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AMPc** : Adénosine Monophosphate cyclique

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**ASAT** : Aspartate Aminotransférase

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**ATP** : Adénosine Tri-Phosphate

**AUDC** : Acide Ursodésoxycholique

**BPCO** : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

**Br<sup>-</sup>** : brome

**Ca<sup>2+</sup>** : ions calcium

**CaCC** : Ca<sup>2+</sup> activated Cl<sup>-</sup> Channel

**CFQ-R** : Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

**CFTR**: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

**Cl<sup>-</sup>** : ions chlorures

**CPC** : Cadre de Prescription Compassionnelle

**CRCM** : Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

**CT** : Commission de la Transparence

**CV** : Capacité Vitale

**DA** : Drainage Autogène

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**ECBC** : Examen Cytobactériologique des Crachats

**EFR** : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

**ELPr** : Expiration Lente Prolongée

**ELTGOL** : Expiration Lente Totale à Glotte Ouverte en Latérocubitus

**EMA** : European Medicines Agency / Agence européenne du médicament

**ENaC** : Epithelial Na Channel

**EP** : Enzymes Pancréatiques

**FIV** : Fécondation In Vitro

**GSH** : Glutathion

**H<sup>+</sup>** : protons

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : ions bicarbonates

**HTP** : Hypertension Portale

**I<sup>-</sup>** : iode

**ICSI** : Intracytoplasmic Sperm Injection / Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

**IM** : voie intramusculaire

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IMG** : Interruption Médicale de Grossesse

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

**IPE** : Insuffisance Pancréatique Exocrine

**IPP** : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

**IV** : voie intraveineuse

**K<sup>+</sup>** : ions potassium

**kb** : kilobase

**kg** : kilogramme

**LBA** : Lavage Broncho-Alvéolaire

**mEq/L** : milliéquivalent par litre

**mg** : milligramme

**ml** : millilitre

**mmHg** : millimètre de mercure

**mmol/L** : millimole par litre

**MSD** : Membrane Spaning Domain

**MUI** : Million d'Unité Internationale

**Na<sup>+</sup>** : ions sodium

**NaCl** : chlorure de sodium

**NBD** : Nucleotide ATP Binding Domain

**NKCC** : Cotransporteur Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> 2Cl<sup>-</sup>

**OLT** : Oxygénothérapie à Long Terme

**ORCC** : Outwardly Rectifying Chloride Channel

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologique

**PA** : Pseudomonas aeruginosa

**PaO<sub>2</sub>** : Pression partielle de l'oxygène

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PEG** : Polyéthylène glycol

**P-gp** : glycoprotéine-P

**PIH** : Prescription Initiale Hospitalière

**PKA ; PKC** : Protéines Kinases A ; C

**PMA** : Procréation Médicalement Assistée

**RGO** : Reflux Gastro-Œsophagien

**ROMK** : Renal Outer Medullary Potassium channel

**ROR** : Rougeole, Oreillons, Rubéole

**SaO<sub>2</sub>** : Saturation en oxygène dans le sang artériel

**SARM** : Staphylococcus aureus résistant à la métiline

**SASM** : Staphylococcus aureus sensible à la métiline

**SCN<sup>-</sup>** : thiocyanate

**SMR** : Service Médical Rendu

**SOID** : Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale

**SpO<sub>2</sub>** : Saturation pulsée en oxygène

**TMD** : Transmembrane Domain

**TYR** : Trypsine Immuno-Réactive

**U** : Unité

**UFC** : Unité Formant Colonie

**VEMS** : Volume Expiratoire Maximal Seconde

**VRS** : Virus Respiratoire Syncytial

**WT** : Wild Type

## Introduction

La **mucoviscidose** est la **maladie génétique** rare la plus fréquente en Europe. Il s'agit d'une maladie touchant de nombreux organes, dont principalement les **poumons** et **l'appareil digestif**. De nos jours, cette **maladie chronique létale** ne se guérit pas encore. En revanche, de nouveaux traitements très prometteurs et ayant déjà prouvé leur efficacité pour une majorité de malades ont récemment été mis sur le marché, permettant un **traitement étiologique** de la maladie **en ciblant directement le canal CFTR muté**. L'objectif thérapeutique de ces **modulateurs du canal CFTR** est de **rétablir la fonction de la protéine défectueuse** c'est-à-dire le produit non fonctionnel du gène muté, on parle de **thérapie de la protéine**. De nos jours, il existe deux stratégies de recherche concernant le **traitement des causes** de la maladie. Il s'agit de la **thérapie protéique**, qui est l'objet principal d'étude de cette thèse, mais il existe aussi la **thérapie génique** qui elle, cherche à pallier le gène CFTR muté.

Cela représente une **avancée majeure** dans le traitement de cette maladie car ces modulateurs du canal CFTR permettraient une vie presque normale pour les malades, alors qu'avant l'arrivée sur le marché de ces thérapies protéiques, il existait seulement des **traitements symptomatiques** de la maladie. Ces derniers combinant **antibiothérapie, anti-inflammatoires, bronchodilatateurs, mucolytiques** (fluidifiants pulmonaires), **oxygénothérapie et kinésithérapie respiratoire** pour la sphère respiratoire ainsi que des **extraits pancréatiques** et un **régime alimentaire adapté hypercalorique** pour la sphère digestive et nutritionnelle.

Les objectifs du traitement de la mucoviscidose sont de **soulager les symptômes, de prévenir et de traiter les complications et de ralentir la progression** de la maladie. Aujourd'hui, grâce à ces nouvelles thérapies, le but est de **préserver l'état de santé** des patients ainsi que leur **qualité de vie** le plus longtemps possible c'est-à-dire concrètement **augmenter** considérablement **leur espérance de vie**, jusqu'à ce l'on sache enfin comment guérir cette maladie.

## Définitions

Une **mutation génétique** est une modification rare, accidentelle ou provoquée de l'information génétique, à savoir l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) ou l'Acide Ribonucléique (ARN). (1)

Le **gène** est l'unité de base de l'information génétique et le site physique où se situe un gène est appelé **locus chromosomique**.

L'**allèle** est la forme que peut prendre un gène à un locus donné, il peut donc être délétère ou normal.

Le **génotype** représente la constitution génétique de l'individu. Par simplification, ce terme désigne la configuration des allèles à un locus donné.

Le **phénotype** correspond à la manifestation apparente (expression clinique) du génotype sous la forme de traits morphologiques ou de l'expression d'une maladie. Il correspond à l'ensemble des caractères d'un individu.

Un organisme est **homozygote pour un gène** quand il possède deux allèles identiques sur un même locus pour chacun des deux chromosomes homologues.

Un organisme est **hétérozygote pour un gène** quand il possède deux allèles différents de ce gène sur un même locus pour chacun de ses chromosomes homologues. L'**hétérozygotie composite** se caractérise par la présence de deux allèles différents mutés. (2)

Un **exon** est la séquence codante d'un gène.

Un **codon** est une séquence de trois nucléotides sur un Acide Ribonucléique messager (ARNm).

## Partie I : La mucoviscidose

### I. Physiopathologie

#### A. Définition

La **mucoviscidose** (pour « **maladie des mucus visqueux** » en français) ou **fibrose kystique du pancréas** (*cystic fibrosis* en anglais) est une **maladie génétique héréditaire rare et létale** qui touche principalement les **voies respiratoires, le système digestif et le pancréas**. La mucoviscidose affecte les **cellules épithéliales** du corps qui constituent la **muqueuse des poumons, du pancréas, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et de l'appareil génital** entre autres.

Il s'agit d'une **maladie génétique monogénique** car celle-ci est due à des **mutations du gène CFTR** (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) présent sur le **chromosome 7**, à l'origine d'une **altération de la protéine CFTR**.

On parle de **maladie autosomique** car la mucoviscidose est liée à l'altération d'un **autosome** c'est à dire un **chromosome non sexuel**. De plus, c'est une **maladie génétique récessive** car elle ne s'exprime que chez les personnes qui portent **deux allèles (deux copies) du gène CFTR muté**, un sur chacun de leur chromosome 7.

La mutation présente au niveau du gène rend la protéine produite inefficace. Cette **protéine** est un **canal** situé dans la **membrane des cellules épithéliales**, il est impliqué dans le **transport des ions chlorures Cl<sup>-</sup>** entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Cette protéine est normalement chargée d'assurer la **fluidité du mucus** présent au niveau des muqueuses du corps (**sécrétions bronchiques, pancréatiques, biliaires...**).<sup>(3)</sup> Le **taux élevé de Cl<sup>-</sup>** crée un **appel d'eau** qui va **fluidifier le mucus**, c'est pourquoi les Cl<sup>-</sup> sont indispensables pour que le mucus qui recouvre les cellules épithéliales soit fluide. Cela explique pourquoi lors d'une **altération de la protéine CFTR**, la **diminution de l'excrétion de l'eau** au niveau des muqueuses entraîne une **déshydratation du mucus**. Le mucus est **anormalement épais et visqueux**. Ce manque de fluidité va **empêcher son évacuation** et va donc entraîner **l'obstruction** de la lumière bronchique, des canaux pancréatiques, des canaux biliaires et canaux déférents ainsi que d'autres organes producteurs de mucus. On retrouvera alors une **accumulation de mucus** principalement dans les **voies respiratoires** et les **voies digestives (intestin, pancréas, foie)**.

Ainsi les **bronches peuvent s'encombrer et s'infecter** provoquant **dyspnée, toux, expectorations** ainsi qu'une **inflammation chronique**. On retrouvera aussi majoritairement des **troubles gastro-intestinaux, pancréatiques et hépatiques**. Cela aura une incidence sur la digestion et l'absorption des nutriments pouvant entraîner une **dénutrition** et un **retard de croissance**. C'est pourquoi on considère

que les **enfants** présentant des **symptômes respiratoires chroniques**, des **selles anormales** ainsi qu'un **retard de croissance** devraient subir un test de dépistage de la mucoviscidose. (3)

Il existe une grande **diversité d'expression clinique** pour chaque patient, tant pour l'**âge d'apparition des premiers symptômes** que pour la **sévérité de l'évolution**. La **sévérité de l'atteinte respiratoire** conditionne le **pronostic vital** dans la majorité des cas car l'atteinte pulmonaire est la principale cause de mortalité et de morbidité.

## B. Epidémiologie

La mucoviscidose est la **plus fréquente des maladies génétiques héréditaires rares** dans les populations de type **caucasien**. Elle touche de façon équivalente les hommes et les femmes. Elle n'est pas contagieuse.

La **mucoviscidose** concerne **1 naissance sur 4 500 environ en France** en **2021**, soit **200 naissances chaque année**, avec des différences loco-régionales significatives en termes d'incidence. (4) En **France** en **2022**, la mucoviscidose touche **7743 patients** dont **62,5% d'adultes** avec un **âge moyen de 25,2 ans**. (5)

La fréquence de l'affection varie selon l'origine géographique et ethnique des patients. Selon le **Registre de la mucoviscidose** datant de **2009**, la **disparité** entre les **départements métropolitains** est forte, la majorité des malades (plus de 57%) étant concentrée en premier lieu sur un **arc nord-ouest** (régions Nord Pas-de-Calais, Haute et Basse-Normandie, Bretagne, Pays de la Loire), et en second lieu sur un **arc est** (régions Lorraine, Alsace, Franche-Comté, Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur). La **prévalence**, qui est en moyenne de **8,4 malades pour 100 000 habitants** en **France** sur l'ensemble du territoire (métropole et île de la Réunion), présente également de fortes variations selon les départements, les plus fortes densités étant observées dans le Finistère, l'Ille-et-Vilaine, le Territoire de Belfort, le Var et la Réunion (13 malades ou plus pour 100000 habitants dans ces départements). (6)

Les **symptômes** peuvent se déclencher à **n'importe quel âge**, les **formes les plus graves** étant généralement celles qui se déclarent **dès la petite enfance**. La mucoviscidose est **diagnostiquée** le plus souvent **à la naissance, dans les premiers mois de vie ou dans l'enfance avant 6 ans**. Cela s'explique par le fait que cette maladie **se développe dès la naissance**, et évolue ensuite progressivement avec des **épisodes d'aggravation** et l'apparition d'atteintes au niveau de différents organes. Cependant, il existe des formes à révélation plus tardive. (7)

Il s'agit d'une **maladie létale**. Grâce à l'amélioration de la prise en charge et aux progrès thérapeutiques, l'espérance de vie a considérablement augmenté. De nos jours, l'**espérance de vie moyenne** d'un patient est comprise **entre 40 et 50 ans** alors qu'elle n'était que de 5 ans dans les années 1960. (4) Selon le **Registre de la mucoviscidose de 2022**, l'**âge médian au décès** a dépassé les 40 ans pour la

première fois en 2022 avec un âge médian de **40,8 ans**, soit un gain de plus de 10 ans sur 10 ans. (8)

Il existe des **facteurs de risque** de cette maladie, ils jouent un rôle important dans la **variabilité de l'expression** de la maladie. La **mutation** à l'origine de la maladie est **présente dès la naissance** mais **l'expression de ce dysfonctionnement sera plus ou moins précoce** dans la vie du patient et **plus ou moins sévère**. Il y a des **facteurs environnementaux** (tels que le tabagisme, l'observance thérapeutique) ainsi que des **facteurs génétiques** (le type de mutation, les gènes modificateurs). (9) Ces **gènes modificateurs** sont des gènes situés en dehors du locus du gène muté donc dans la mucoviscidose ce sont des **variants génétiques** présents **en dehors du locus CFTR**. En revanche ces gènes codent pour des **protéines interagissant avec le canal CFTR**, c'est pourquoi ils sont capables d'influencer l'expression de la maladie. Ils permettent notamment d'expliquer pourquoi deux patients qui ont le même profil génotypique ne présentent pas le même phénotype c'est-à-dire la même expression de la maladie. Ces gènes sont souvent impliqués dans la défense immunitaire ou dans l'inflammation.(10)

En ce qui concerne le **mode de transmission**, la mucoviscidose est une **maladie héréditaire récessive**. Les gènes fonctionnent par paire, ils sont constitués de deux allèles : l'un provient de la mère et l'autre du père. Une maladie est transmise selon le **mode autosomique récessif** si le gène en cause est porté par un **autosome** et si la **présence de deux allèles mutés du gène c'est-à-dire deux copies du gène anormal** est nécessaire pour que la maladie se manifeste. Dans ce mode de transmission, **seuls les homozygotes et hétérozygotes composites expriment la maladie**. (11) Si les **deux allèles des deux chromosomes homologues portent chacun des mutations identiques**, le patient est **homozygote** pour la mutation considérée. Si les **mutations sont différentes**, il est **hétérozygote composite**. (12)

*Remarque : A l'inverse, une maladie est dite dominante lorsqu'une seule copie du gène anormal suffit pour l'exprimer. Dans ce mode de transmission, les hétérozygotes et les homozygotes sont atteints.*

Un enfant est donc **atteint** de mucoviscidose s'il est **porteur des mutations héritées de chacun de ses deux parents**, ce qui signifie bien qu'il possède les **deux allèles mutés du gène CFTR**. Cela signifie que **chacun des deux parents, non malades**, doit être **porteur du gène muté** pour transmettre la maladie à l'enfant : ils sont « **porteurs sains** » du gène. (7)

Lorsque les **deux parents sont porteurs** du gène CFTR muté, leur enfant a **un risque sur quatre d'être atteint par la maladie**. Le risque est le même à chaque grossesse. Selon le **génotype de l'enfant**, celui-ci pourra être **porteur sain ou porteur de la mutation et malade**. Les différents cas de figure possibles lorsque les **deux parents sont porteurs de la mutation** sont les suivants :

- L'enfant hérite de **deux gènes sains** : il est **sain et non porteur (1 cas sur 4)**.
- L'enfant hérite **d'un gène sain et d'un gène muté** : il est **sain mais porteur de la mutation (2 cas sur 4)**.
- L'enfant hérite de **deux gènes mutés** : il est **atteint de mucoviscidose (1 cas sur 4)**.

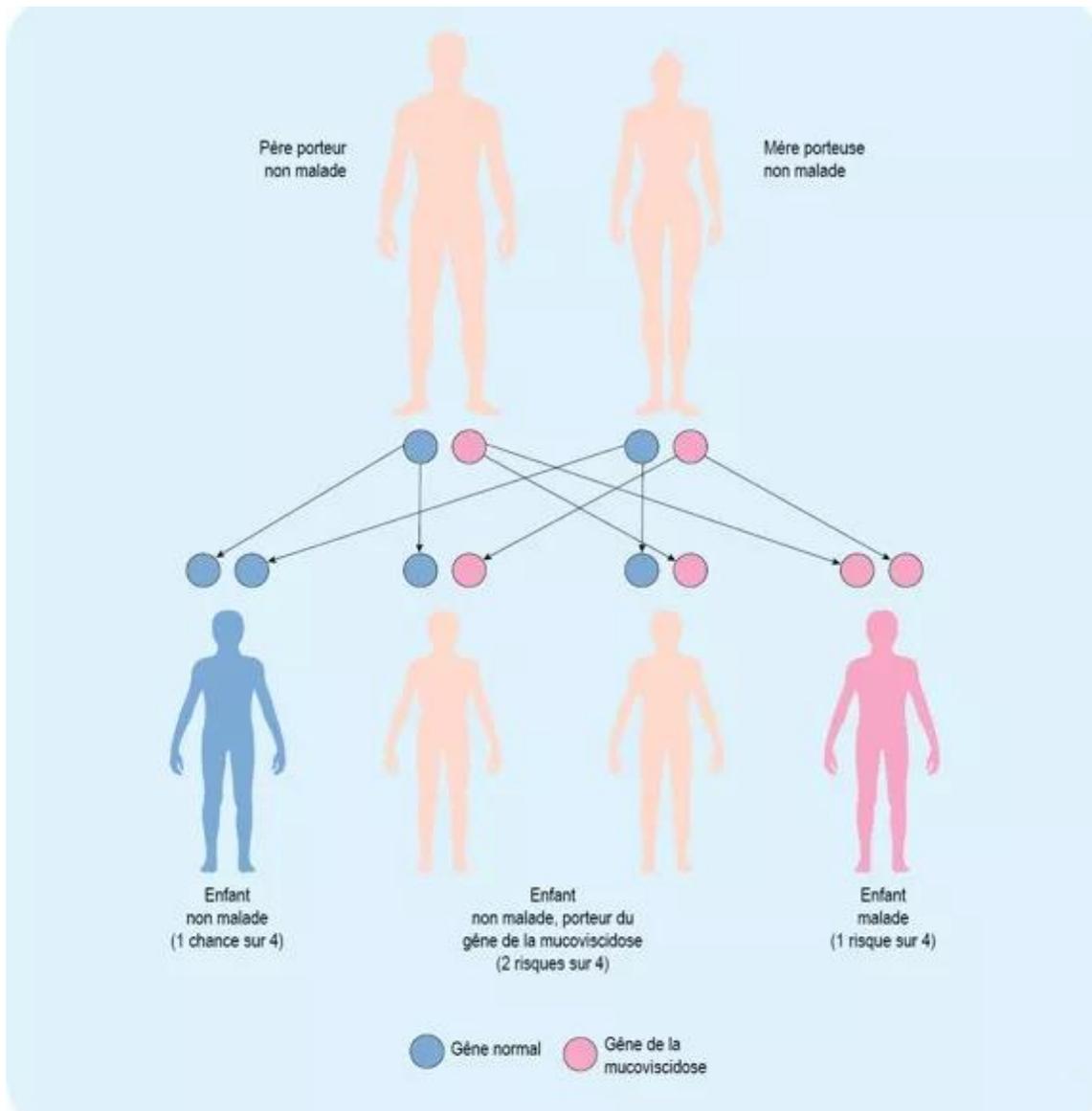


Figure 1 : Mode de transmission de la mucoviscidose (7)

Les **porteurs sains** du gène ne le savent pas car ils ne présentent **aucuns symptômes**, ils sont **porteurs d'une seule mutation** ce qui ne suffit pas pour que la maladie se déclare. Cependant le risque pour eux est de transmettre le gène responsable de la maladie à leurs enfants sans le savoir. **2 millions de Français sont porteurs sains du gène** responsable de la mucoviscidose et peuvent le transmettre sans le savoir à leurs enfants. (3)

## C. Le gène et la protéine CFTR

Le **gène CFTR** responsable de cette maladie a été **découvert et isolé en 1989**. Cette découverte a permis l'étude du spectre des mutations de ce gène et l'impact de ces dernières sur la fonction de la **protéine CFTR**, permettant alors de déterminer les **relations entre génotype et phénotype**. La découverte du fonctionnement du **canal CFTR** date de **1983**. Enfin à partir de 2010, la découverte de molécules modulatrices agissant sur la protéine CFTR a permis d'enrichir considérablement notre arsenal thérapeutique. (9)

### 1. Le gène CFTR

Le **gène CFTR** est un très grand gène, il contient **27 exons** s'étendant sur **250 kilobases (kb)** du chromosome 7. Il se situe sur le **bras long du chromosome 7 (7q31)**. Il code pour une **protéine transmembranaire de 1 480 acides aminés** dite **protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)** qui forme un **canal chlorure Cl<sup>-</sup>**. (13)

### 2. Structure du canal CFTR

Cette protéine est composée de **deux motifs répétés** constitués chacun d'un **domaine hydrophobe transmembranaire TMD 1 et 2 (Transmembrane Domain)** contenant **six hélices alpha hydrophobes**. Ces éléments correspondent aux **domaines transmembranaires MSD 1 et MSD 2 (Membrane Spanning Domain)**.

Le canal contient aussi un **domaine hydrophile cytoplasmique** contenant deux **séquences intracellulaires de liaison nucléotidique NBD 1 et 2 (Nucleotide ATP Binding Domain)** capables de se lier à l'**ATP (Adénosine Tri-Phosphate)** permettant son **hydrolyse** et ainsi l'**ouverture** du canal.

Ces deux motifs NBD1 et NBD2 sont reliés par un **domaine cytoplasmique intracellulaire régulateur** nommé **domaine R**, contenant de nombreux résidus chargés et la majorité des sites potentiels de phosphorylation des **protéines kinases A (PKA)** et/ou **C (PKC)**. Les **quatre résidus sérines du domaine R** sont **phosphorylés après activation de la PKA**. (13) C'est pourquoi on parle de domaine régulateur, il inhibe le passage des ions au travers du canal lorsqu'il est non phosphorylé.

Son organisation structurelle fait d'elle une **protéine membre de la superfamille des transporteurs membranaires ABC (ATP Binding Cassette)**. Tous les transporteurs

ABC partagent une organisation commune en quatre domaines (les deux domaines TMD et les deux domaines NBD). Cette protéine transmembranaire est un canal chlorure AMPc (Adénosine Monophosphate cyclique) dépendant localisé à la membrane apicale des cellules épithéliales et dont l'activité est régulée par l'ATP c'est-à-dire par la phosphorylation. (9)

L'ouverture du canal CFTR se fait en deux étapes : la première étape implique la phosphorylation du domaine R après stimulation de la PKA par l'AMPc. Puis au cours de la seconde étape, la protéine CFTR phosphorylée se lie à l'ATP ce qui engendre une modification conformationnelle de la protéine, permettant le passage passif des Cl<sup>-</sup> dans le milieu extérieur. Les Cl<sup>-</sup> traversent la membrane selon un gradient électrochimique. L'hydrolyse de l'ATP se fait au niveau des deux domaines NBD intracellulaires, ce sont ces domaines qui permettent le couplage de l'hydrolyse de l'ATP au transport du soluté. Cette hydrolyse déclenche le changement de conformation des domaines transmembranaires TMD. Les deux domaines TMD forment donc le passage par lequel le soluté traverse la membrane et ils déterminent la spécificité du substrat du transporteur ABC. Ils sont le trait caractéristique des transporteurs ABC. (13)

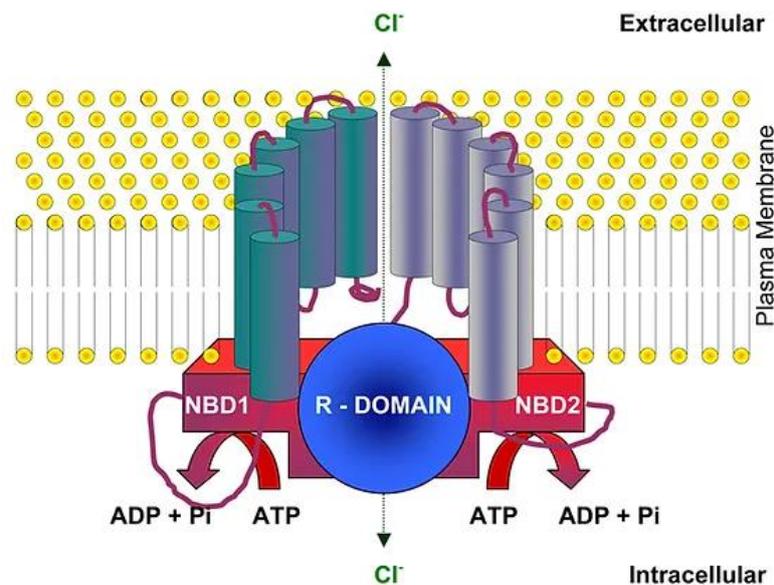


Figure 2 : Structure tridimensionnelle du canal CFTR (14)

### 3. Fonctions du canal CFTR

La protéine CFTR est un canal anionique situé dans la membrane des cellules épithéliales. Il est localisé au pôle apical des cellules épithéliales pulmonaires et des glandes sous-muqueuses des voies respiratoires. Il est présent également au niveau des cellules acineuses du pancréas exocrine, des épithéliums du tractus gastro-intestinal, des glandes sudoripares, des glandes salivaires et des voies

**reproductrices.** Ce canal concerne donc les cellules qui produisent le **mucus, la sueur, la salive, les larmes et les enzymes digestives.** L'épithélium constitue une **barrière cellulaire** qui possède majoritairement deux fonctions : la première est de réguler le **transport transépithélial d'électrolytes et de fluides**, la deuxième est de **défendre l'organisme contre les micro-organismes extérieurs** (bactéries, virus...). C'est le **dysfonctionnement de l'épithélium** qui est à l'origine de l'atteinte des différents organes dans la mucoviscidose. (13)

Comme son nom l'indique, le **canal CFTR** pour **Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator** est un **régulateur de conductance transmembranaire.** Il s'agit d'un **canal anionique chlorure de faible conductance, régulé par l'AMPc.** Le canal transporte des **anions** c'est-à-dire des **particules chargées négativement à l'intérieur et l'extérieur des cellules**, il s'agit des **ions chlorures (Cl<sup>-</sup>).** Il s'agit d'un **canal multifonctionnel** car hormis son rôle de canal Cl<sup>-</sup>, il transporte aussi les **ions bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), l'iode (I<sup>-</sup>), le brome (Br<sup>-</sup>), le thiocyanate (SCN<sup>-</sup>) et le glutathion (GSH).**

Le **transport des Cl<sup>-</sup>** est en lien avec le contrôle du **mouvement de l'eau** dans les tissus, ce qui est nécessaire à la **production de mucus fluide** dans les organes producteurs. Le **mucus** est **produit** par les cellules d'une membrane qui entoure les **organes creux** comme les **bronches, le tube digestif, les canaux du pancréas** ou les **canaux biliaires du foie.** Du fait de la **sécrétion transépithéliale de sels et d'eau**, le canal permet de **réguler la concentration et le volume du liquide qui recouvre la surface des voies aériennes** appelé **liquide de surface des voies respiratoires.** (9,15) Une bonne **hydratation du liquide de surface des voies aériennes** est indispensable pour assurer une **clairance mucociliaire efficace.** La **clairance mucociliaire** correspond au processus **d'épuration** par lequel les **micro-organismes étrangers** tels que les bactéries et poussières déposées au niveau du **mucus de l'épithélium respiratoire** sont **repoussées vers la cavité buccale par les cils vibratiles de cet épithélium.** (16) De plus, **l'homéostasie du pH** de ce liquide de surface est essentielle pour tuer les bactéries et autres pathogènes, et assurer la fluidité du mucus. (17)

En dehors de la physiologie pulmonaire, le canal CFTR est essentiel pour la **sécrétion d'électrolytes et de liquide de la glande exocrine du pancréas.** Il intervient dans la **sécrétion des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>,** qui se fait majoritairement **dans le pancréas.** Ce mécanisme intervient dans **la régulation du pH** au niveau de **l'appareil digestif.** (17)

Il est aussi impliqué dans le **mécanisme de l'immunité innée** par la régulation de la **sécrétion de molécules antioxydantes et antimicrobiennes,** en particulier dans les **voies respiratoires et l'appareil digestif.** (17)

La protéine CFTR **régule également la fonction d'autres canaux ioniques et transporteurs,** tels qu'un **canal chlorure Cl<sup>-</sup> à rectification sortante, un canal sodique Na<sup>+</sup> épithélial,** et des **canaux potassiques K<sup>+</sup> à rectification entrante.** Ces

canaux sont nécessaires au fonctionnement normal d'organes tels que les **poumons et le pancréas**. Il s'agit du **canal chlorure à rectification sortante ORCC (*Outwardly Rectifying Chloride Channel*)** qu'il active et du **canal sodique épithélial ENaC (*Epithelial Na Channel*)** qu'il inhibe. (18) Le canal CFTR inhibe aussi les échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et active les canaux  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , les canaux  $\text{K}^+$  ATP dépendants et des canaux à eau (AQP3). (13)

Par sa **fonction de canal ionique et de régulateur d'autres canaux** qui participent également au transport de sels et de liquides, la protéine CFTR joue un rôle central dans la **coordination du transport des électrolytes** et dans **l'homéostasie des fluides** dans de nombreux tissus épithéliaux. De ce fait, ce canal joue un rôle clé dans **le maintien de l'intégrité épithéliale** et de la **défense du corps** dans son ensemble.(17)

#### 4. Les canaux ioniques impliqués

La caractéristique principale des cellules qui composent un **épithélium** est leur **polarité**. Les **cellules épithéliales** sont entourées de **deux membranes différentes délimitées** par des **jonctions serrées** : une **membrane apicale** qui fait face à la **lumière de l'organe** et une **membrane basolatérale** du côté **sanguin**. Les jonctions serrées permettent dans certains cas un **passage sélectif d'ions**. Ce sont les différents **transporteurs** présents sur les deux membranes qui établissent les **gradients électrochimiques** qui déterminent le **sens des flux transépithéliaux**. Ce sens est déterminé par la **somme des transports ioniques actifs et passifs**, principalement ceux de **sodium ( $\text{Na}^+$ )**, **potassium ( $\text{K}^+$ )**,  $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$ . Selon la **valeur de transport net**, les épithéliums jouent un rôle d'**absorption** (flux ionique vers le sang) ou un rôle **sécréteur** (flux ionique vers la lumière de l'épithélium de l'organe).

Lorsque le canal **CFTR** est **défectueux**, d'autres canaux comme le **canal sodique ENaC**, un **canal potassique** appelé **ROMK1 (Renal Outer Medullary Potassium channel)** et un **échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$**  ne fonctionnent pas correctement. De plus, **d'autres canaux chlorures** présents à la **surface des cellules épithéliales** peuvent être affectés dans les **voies respiratoires** en dehors des canaux CFTR. Ce sont les **canaux ORCC** et les **canaux  $\text{Cl}^-$  activés par le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )** appelés **canaux CaCC (*Ca<sup>2+</sup> activated Cl Channels*)**. Or dans les épithéliums de surface, **l'appauvrissement du liquide de surface des voies aériennes** est principalement dû à un **manque de sécrétion de  $\text{Cl}^-$**  qui conduit à un **manque de gradient osmotique** donc un **manque d'eau**, qui, à son tour, **empêche la sécrétion de fluide**. (17)

La protéine CFTR facilite le transport de **l'ATP, une molécule porteuse d'énergie, vers l'extérieur de la cellule, activant l'ORCC**. Or, la **protéine CFTR mutée** n'est **pas capable** de remplir la fonction de **transport de l'ATP**. En ce qui concerne le **canal CaCC**, on sait que le canal est modulé par le **récepteur P2Y2** qui est **activé par**

**l'ATP.** Par conséquent, l'activité de ce canal est elle aussi influencée par une diminution de l'ATP associée au CFTR mutant.

**L'échangeur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  transporte une molécule de  $\text{HCO}_3^-$  hors de la cellule pour chaque  $\text{Cl}^-$  qu'il transporte dans la cellule.** Le  $\text{Cl}^-$  utilisé par ce transporteur est dérivé de l'efflux de  $\text{Cl}^-$  à travers le canal CFTR. Par conséquent, lorsque le canal CFTR n'est pas fonctionnel, l'activité de ce canal est fortement réduite. (19)

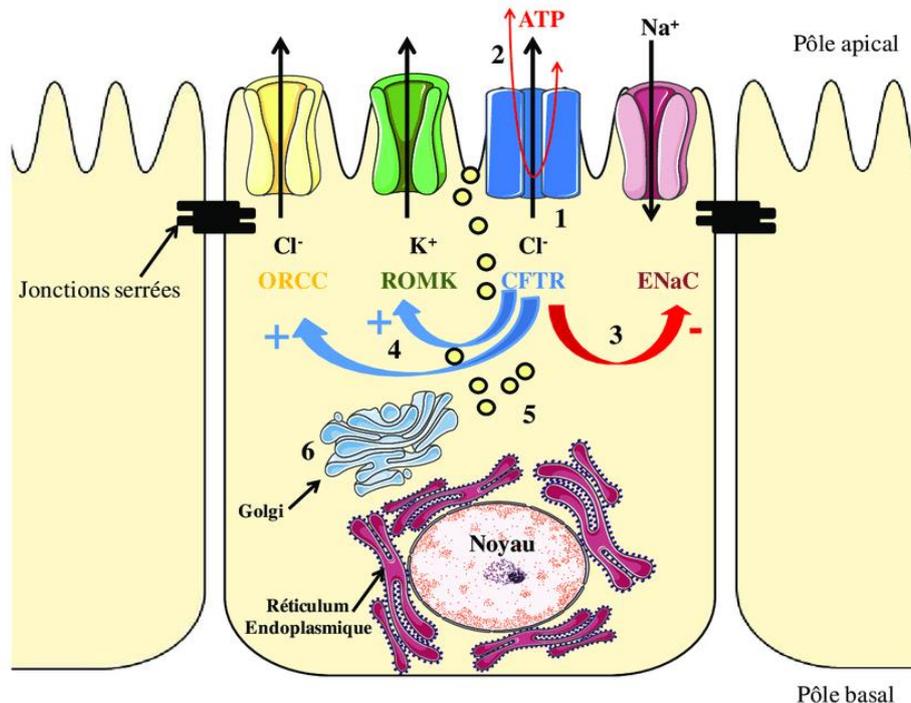


Figure 3 : Rôle de CFTR dans la régulation des autres canaux ioniques (20)

#### a. Transport transépithélial de chlorure de sodium $\text{NaCl}$

Les **épithéliums pulmonaires et intestinaux** responsables de la physiopathologie de la maladie sont principalement engagés dans des **processus d'absorption**. Les ions  **$\text{Na}^+$**  pénètrent dans la cellule au travers des **canaux  $\text{Na}^+$  apicaux ENaC** selon leur **gradient électrochimique** et sont **transportés vers le compartiment sanguin** par la **pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase** située au niveau de la membrane basolatérale. Le **transport actif de  $\text{Na}^+$**  crée une **différence de potentiel transépithéliale** favorable à l'**absorption de  $\text{Cl}^-$  et d'eau** par la **voie paracellulaire** (à travers les jonctions serrées de l'épithélium) aussi appelée « voie de shunt ». Il s'agit d'un **mécanisme d'absorption électrogénique** c'est-à-dire que le transport des anions et des cations se fait de façon inégale à travers la membrane ce qui induit la mise en place d'un **potentiel électrique membranaire** (différence de charge de part et d'autre de la membrane). Ce mode **d'absorption ionique électrogénique** est **contrôlé négativement par la protéine CFTR**.

Ainsi, quand la protéine **CFTR est défectueuse** dans la mucoviscidose, il n'y a pas de contrôle de ce transporteur ionique. Dans ce cas, **l'absence d'inhibition du canal ENaC** est responsable de **l'hyperabsorption de Na<sup>+</sup>**, très présente au niveau pulmonaire. Cette hyperabsorption des sels entraîne une **hyperabsorption des fluides** et une **déshydratation du mucus**. (13)

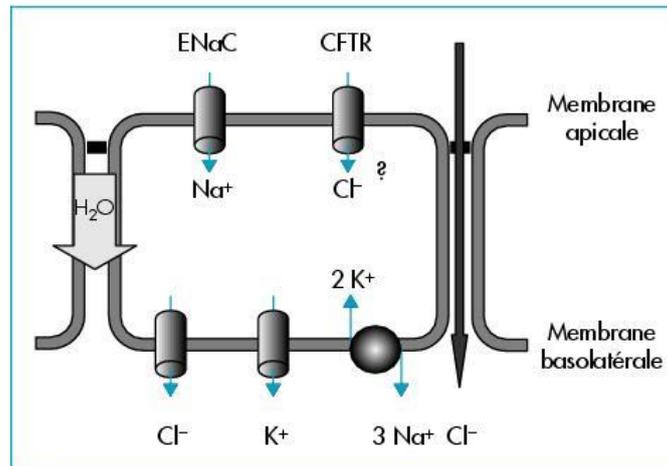


Figure 4 : Mécanismes d'absorption de NaCl (13)

En ce qui concerne la **sécrétion de NaCl**, elle se produit au niveau des **cryptes intestinales, des voies aériennes** et des **glandes sous-muqueuses**, des acini et des canaux des **glandes pancréatiques**. Dans ces épithéliums sécréteurs, c'est le **flux de Cl<sup>-</sup>** qui va permettre la **sécrétion de NaCl**. Les ions **Cl<sup>-</sup>** pénètrent dans la **cellule** grâce au **cotransporteur Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> (NKCC)** et leur accumulation intracellulaire crée un **gradient électrochimique**. Cette **différence de potentiel transépithéliale** permet **l'efflux des ions Na<sup>+</sup>** et donc **de l'eau** vers la lumière de l'épithélium par la **voie paracellulaire**. Les **canaux chlorures CFTR, ORCC et CaCC** sont les trois canaux chlorures localisés dans la membrane apicale, ils permettent eux la **diffusion des ions Cl<sup>-</sup>** dans la **lumière épithéliale** selon leur **gradient électrochimique**.

**La sécrétion de NaCl** peut être **dépendante de l'AMPc** ou sous le contrôle d'une **augmentation de Ca<sup>2+</sup>**. Dans le cas d'une **sécrétion AMPc-dépendante**, le flux apical est assuré majoritairement par le **canal CFTR** et dans une moindre mesure par le **canal ORCC**, lui-même **régulé par la protéine CFTR**. En ce qui concerne la **sécrétion Ca<sup>2+</sup>-dépendante**, elle implique soit **l'activation par le Ca<sup>2+</sup> des canaux CaCC**, soit l'activation des **canaux K<sup>+</sup> basolatéraux** qui favorise la **sortie des ions Cl<sup>-</sup> via le canal CFTR**. Ce mode d'activation est majoritairement retrouvé au niveau de l'intestin. (13)

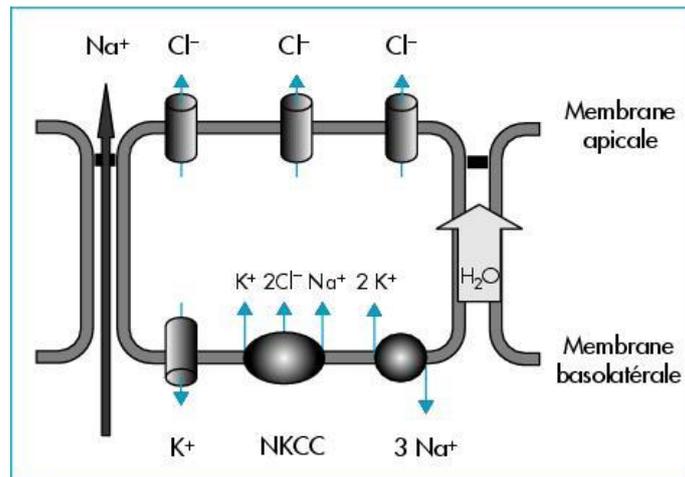


Figure 5 : Mécanismes de sécrétion de NaCl (13)

### b. Sécrétion de bicarbonates $\text{HCO}_3^-$

La **sécrétion des ions  $\text{HCO}_3^-$**  se fait majoritairement **dans le pancréas**, elle représente l'élément déterminant de la **sécrétion des fluides**. En ce qui concerne les mécanismes de sécrétion des ions  $\text{HCO}_3^-$ , il existe deux types d'échangeurs au niveau des **membranes apicales** des cellules pancréatiques : **l'échangeur DRA et l'échangeur SLC26A6** dont l'expression et l'activité sont **régulées par la protéine CFTR**. Ce sont des **échangeurs  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$** .

Au niveau de la **membrane basolatérale**, c'est un **cotransporteur de type NBC1** qui est responsable de **l'entrée des  $\text{HCO}_3^-$** . Il s'agit d'un **co-transporteur  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$** . La régulation de cet influx de  $\text{HCO}_3^-$  est permise par la **protéine CFTR** située au niveau de la **membrane apicale**. C'est **l'efflux de  $\text{Cl}^-$  à travers le canal CFTR** qui entraîne une **dépolarisation** suffisante de la **membrane basolatérale** pour favoriser **l'influx de  $\text{HCO}_3^-$**  au travers de **l'échangeur électrogénique NBC1**.

Le **dysfonctionnement** de la protéine **CFTR** intervient sur différents mécanismes de la **sécrétion des ions  $\text{HCO}_3^-$** . Tout d'abord en **limitant la sécrétion électrogénique** qui fait appel à un **passage des ions  $\text{HCO}_3^-$  au travers de la protéine CFTR** elle-même, mais aussi par un **défaut de régulation des autres transporteurs** impliqués dans les mécanismes de sécrétion. Ce défaut de transport se traduit par **une rétention des  $\text{HCO}_3^-$  au détriment d'une sécrétion dans le pancréas**, à l'origine d'une **acidité trop importante**. Les conséquences de ce déséquilibre ionique sont **l'augmentation de la viscosité du mucus** ainsi que **l'augmentation de l'activité du canal sodique ENaC**. De plus, cela compromet la fonction des cellules immunitaires en favorisant la production de molécules oxydantes toxiques, en plus de favoriser les capacités de survie de certaines bactéries. (13)

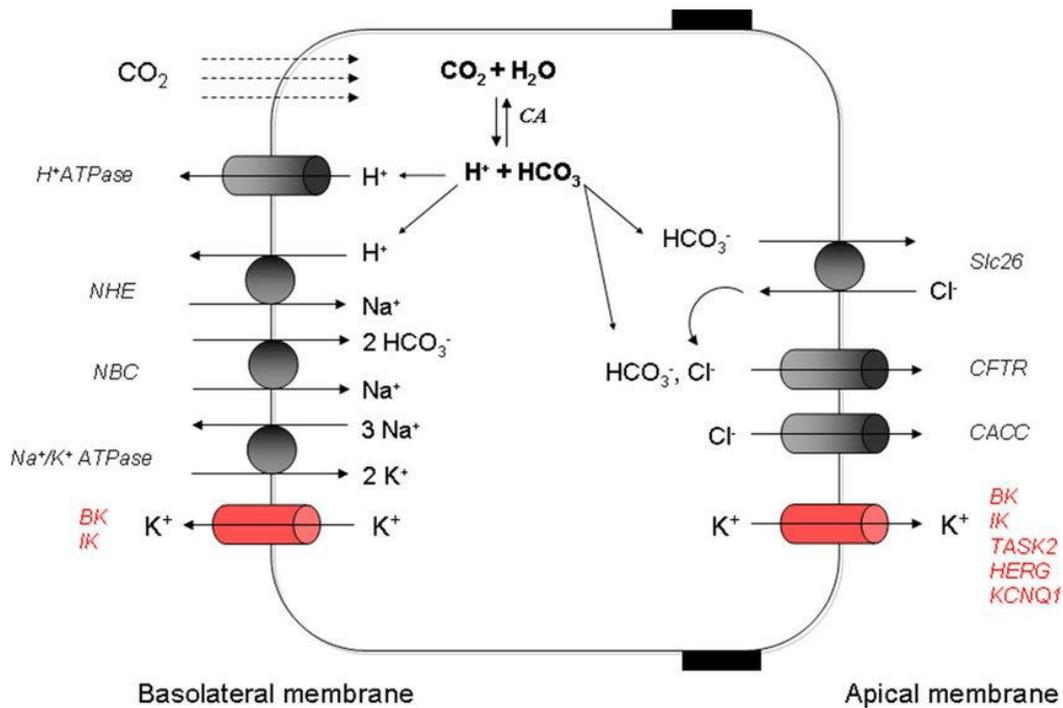


Figure 6 : Mécanismes de sécrétion de  $\text{HCO}_3^-$  (21)

### c. Défaut de transport du glutathion GSH

La **forme réduite de glutathion, noté GSH**, représente le plus important **antioxydant soluble** dans l'organisme. La concentration normale de GSH est particulièrement élevée dans le **liquide de surface pulmonaire**, cela lui confère ses **propriétés mucolytiques**. Chez les patients atteints de mucoviscidose, le **défaut de sortie du peptide** dû à l'**altération du canal CFTR** et donc indirectement surtout en lien avec le **défaut du transport de  $\text{Cl}^-$** , va engendrer une **rétenion intracellulaire de GSH** et donc une **diminution progressive de la concentration extracellulaire en GSH**. Cette concentration diminuée en GSH explique la **diminution de la capacité de l'organisme à se défendre contre le stress oxydatif** lié à l'**inflammation chronique**. Il en résulte une **perte de l'action mucolytique de GSH**, une **dégradation du surfactant** qui est le tensioactif empêchant l'affaissement des alvéoles pulmonaires et une **réponse immunitaire affaiblie** avec une **diminution de l'activité bactéricide**. Ce défaut de transport du GSH peut aussi altérer le fonctionnement cellulaire en transformant le processus physiologique apoptotique des **cellules épithéliales** vers une **nécrose pathologique** et conduire à une **augmentation de la viscosité du mucus**. (13)

## D. Génétique

Plus de **2000 mutations du gène CFTR** ont été répertoriées et sont dispersées au sein des 27 exons du gène. **352 d'entre elles** sont à l'origine de la physiopathologie de la **mucoviscidose** et la plupart de ces mutations sont extrêmement rares. (22)

La mutation **la plus fréquente** est la **mutation** ponctuelle **F508del** (notée **p.Phe508del** selon la nomenclature de la *Human Genome Variation Society*). Elle est en cause chez **plus de 80%** des patients atteints de mucoviscidose en **France** et expose à une **forme relativement sévère de la maladie**. (7) Elle correspond à la délétion de trois nucléotides respectant le cadre de lecture incluant la perte d'une phénylalanine en position 508 de la protéine.

En dehors de cette mutation, seule la fréquence de quelques mutations **dépasse le seuil de 1 %** : la **mutation G542X** (p.Gly542X) présente chez environ **5 % des patients** ou encore la **mutation G551D** (p.Gly551Asp), la **mutation R117H** et la **mutation W1282X** (p.Trp1282stop).(9)

Ces **différentes anomalies génétiques** ont des **conséquences différentes** sur la protéine CFTR : certaines vont **limiter sa synthèse**, d'autres sa **fonctionnalité**, son **positionnement membranaire** ou encore sa **stabilité**. La diversité de la nature des mutations et leurs conséquences fonctionnelles ont été répertoriées dans une **classification** :

- Les **mutations de classe I** affectent la **transcription du gène** et la **traduction de la protéine**. Cette **absence de synthèse de la protéine CFTR** conduit à une **absence de son expression à la membrane** apicale des cellules épithéliales.  
Ce sont des **mutations non-sens** ou des **insertions / délétions** conduisant prématurément à un **codon stop** au niveau du gène muté, donnant naissance à un ARNm instable qui sera dégradé, ce qui conduit alors à un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine correspondante. (23)
- Les **mutations de classe II** correspondent à des **anomalies de repliement** de la protéine ou de sa **circulation intracellulaire** c'est-à-dire un **défait de maturation** de la protéine. La **mutation majoritaire F508del** en fait partie.  
Le **mauvais repliement** de la protéine mutée **perturbe sa stabilité** dans le réticulum endoplasmique et conduit à sa **dégradation précoce** dans le **protéasome**. Cette mutation est aussi associée à un défaut de fermeture du canal chlorure car le peu de protéines qui arrivent jusqu'aux membranes des cellules ne sont pas stables et ne fonctionnent pas correctement.
- Les **mutations de classe III** inactivent **l'ouverture et le fonctionnement normal du canal CFTR**. La **mutation G551D** est la plus fréquente de cette classe.

Ce sont des mutations qualifiées de « **gating mutations** » ou « **mutations fermeture** », situées **dans les domaines intracellulaires NBD** de la protéine. Elles empêchent la liaison de l'ATP à la protéine. Les **régulations du canal sont alors défectueuses** car l'ouverture du canal dépend de l'ATP et la **fréquence d'ouverture du canal est alors très diminuée**.

- Les **mutations de classe IV** sont des mutations qui **perturbent directement la fonction canal** de la protéine CFTR avec un ralentissement du transport des ions à travers le canal. La **conductance du canal chlorure est réduite**. La **conductance** est la **proportion d'ions** passant au travers du **canal ouvert par unité de temps**. C'est le cas de la **mutation R117H**. Ce sont des **mutations faux sens** situées **dans les domaines transmembranaires TMD** de la protéine.
- Les **mutations de classe V** altèrent la **stabilité de l'ARNm** de CFTR, résultant en une forte **diminution du nombre canaux fonctionnels** et donc une **diminution de la disponibilité** de la protéine CFTR au niveau de la membrane. Ces mutations ont des conséquences sur le **niveau d'expression de l'ARNm**.
- Les **mutations de classe VI** affectent le domaine C-terminal de la protéine. Elles **diminuent la stabilité de la protéine à la membrane** et augmentent son endocytose. La **présence du canal à la membrane est alors réduite**. (9,10)

Les mutations des **classes I à II** sont catégorisées en tant que « **mutations à fonction minimale** » car elles entraînent **l'absence ou une très faible fonction du canal CFTR**. Elles correspondent aux cas où il n'y a **pas d'expression de la protéine à la membrane**. La protéine n'est **pas produite** ou n'est **pas fonctionnelle**.

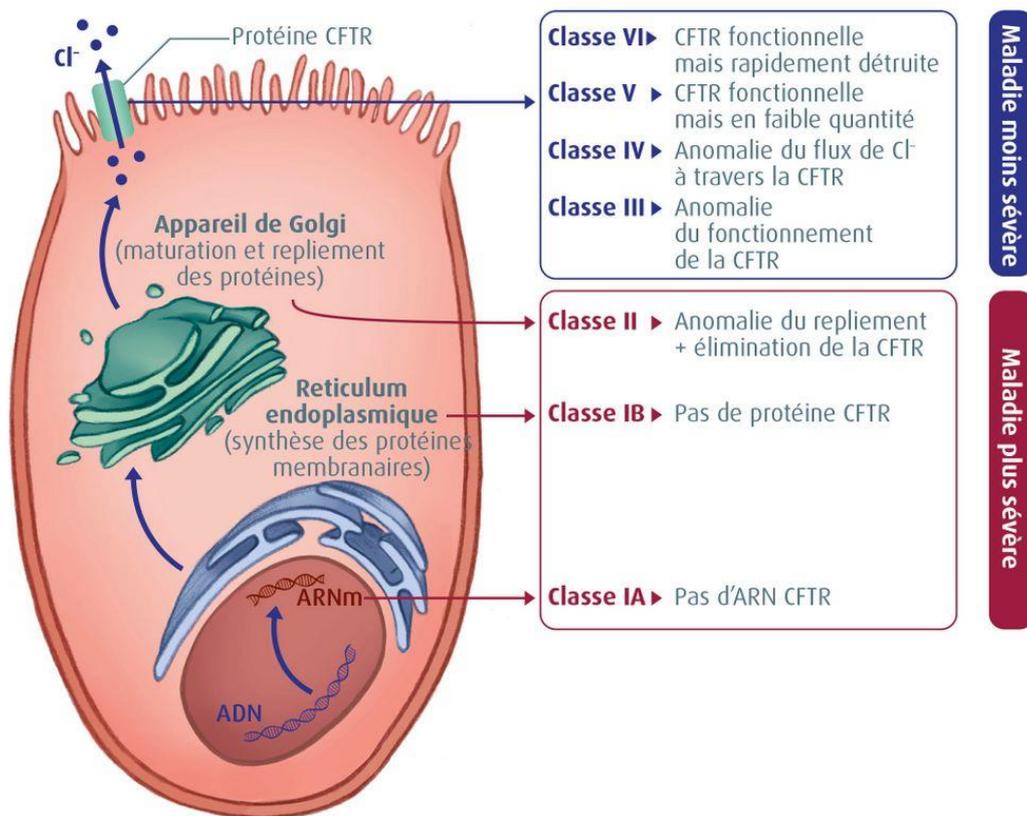
Les mutations de **classe III** sont les « **mutations gating** » qui correspondent à des **anomalies de régulation du canal**. La protéine est bien **présente au niveau membranaire** mais elle n'est **pas fonctionnelle**.

Les mutations des **classes IV à VI** sont regroupées sous le terme de « **mutations à fonction résiduelle** ». Cela signifie qu'il y a une **expression de la protéine CFTR à la membrane** mais elle est **insuffisante**. La protéine est **produite** mais en **faible quantité** ou alors elle est **produite normalement** mais elle ne **fonctionne que partiellement**.

Selon la **nature de la mutation du gène** portée par la personne, la mucoviscidose sera **plus ou moins sévère**.

Les **mutations à fonction minimale de classe I, II et les mutations gating de classe III** ont un **impact majeur sur la fonction de la protéine** et donc sur la **sévérité de la maladie**. Lorsqu'elles sont **présentes en deux exemplaires** chez un patient, cette sévérité se traduit d'un point de vue clinique par **une insuffisance pancréatique exocrine (IPE)** et par une **atteinte pulmonaire précoce débutant dans l'enfance**. Ce sont les formes de présentation classique de la maladie et les **patients homozygotes F508del** en sont les exemples les plus fréquemment rencontrés. Dans ces **cas sévères**, on retrouve majoritairement la **mutation F508del de classe II** et la **mutation G551D de classe III**.

A l'inverse **les mutations à fonction résiduelle de classe IV, V et VI** ont un **effet modéré** sur la fonction de la protéine et permettent ainsi de **conserver une activité résiduelle de la protéine**. La maladie sera **moins sévère**. Lorsqu'il existe une association des **deux allèles mutés avec des mutations différentes**, par exemple l'association d'une **mutation sévère et d'une mutation moins sévère**, cela se traduit par une **expression clinique plus modérée** avec une **fonction pancréatique exocrine souvent conservée** pendant de nombreuses années et des **infections pulmonaires plus tardives**. La fonction pancréatique est préservée mais à des degrés différents selon les mutations. Ces patients ont besoin de moins de suppléments enzymatiques pancréatiques, mais l'IPE peut se déclencher avec l'âge.(9,17)



© Belin Éducation/Humensis, 2020 Manuel SVT Terminale spécialité  
© Diane Rottner

Figure 7 : Classification des différentes mutations du gène CFTR (24)

Il est indispensable **d'identifier la classe et la nature de chaque mutation du gène** car celle-ci va **déterminer la stratégie thérapeutique** à mettre en place pour chaque patient et permet notamment de déterminer si le patient est **éligible** ou non à **la thérapie protéique**. Celle-ci n'est pas indiquée chez les patients présentant des mutations de classe I, en effet la thérapie protéique ne peut pas être efficace si la protéine CFTR est inexistante. De plus, nous verrons par la suite que chaque mutation ne peut pas être traitée par la même molécule modulatrice.

#### E. L'atteinte des différents organes dans la mucoviscidose

Les manifestations cliniques se déclarent à des **âges variables**. Chez le **nouveau-né et le nourrisson**, **l'iléus méconial** est la manifestation la plus précoce et la plus grave de la mucoviscidose. L'iléus méconial est une **occlusion intestinale** du nouveau-né causée par l'arrêt du méconium (les premières selles) dans l'iléon terminal. (25)

Chez **le jeune enfant**, l'atteinte respiratoire peut être peu symptomatique voire asymptomatique, évoluant par poussées successives au cours des années. **L'atteinte pulmonaire aigüe**, la plus fréquente, se complique fréquemment par des **infections**

**bronchiques à répétition.** Les autres complications fréquentes de la mucoviscidose sont l'**insuffisance pancréatique exocrine (IPE)**, ayant des conséquences sur la fonction pancréatique **endocrine** avec une **diminution de la sécrétion ou de la sensibilité à l'insuline**. On retrouve aussi le **syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)** ainsi que les **atteintes hépatiques** comme la **cirrhose biliaire ou la stéatose**. (26)

Chez l'**adulte**, le **diabète** est la troisième complication la plus fréquente. (26)

## 1. L'appareil respiratoire

### a. Physiopathologie

Au niveau de l'appareil respiratoire, on distingue **les voies respiratoires supérieures** allant **du nez au larynx**, et **les voies respiratoires inférieures**, allant **de la trachée aux alvéoles pulmonaires**.

On peut délimiter les poumons et ses voies aériennes en une **zone de conduction** et une **zone purement respiratoire**. Les **voies respiratoires conductrices** composées du **nez, de la bouche, du pharynx, du larynx, de la trachée, des bronches et des bronchioles conductrices** conduisent et réchauffent l'air des voies aériennes supérieures vers les **voies respiratoires** comprenant les **bronchioles terminales respiratoires et les alvéoles** où se produit les échanges gazeux. (17)

## L'APPAREIL RESPIRATOIRE

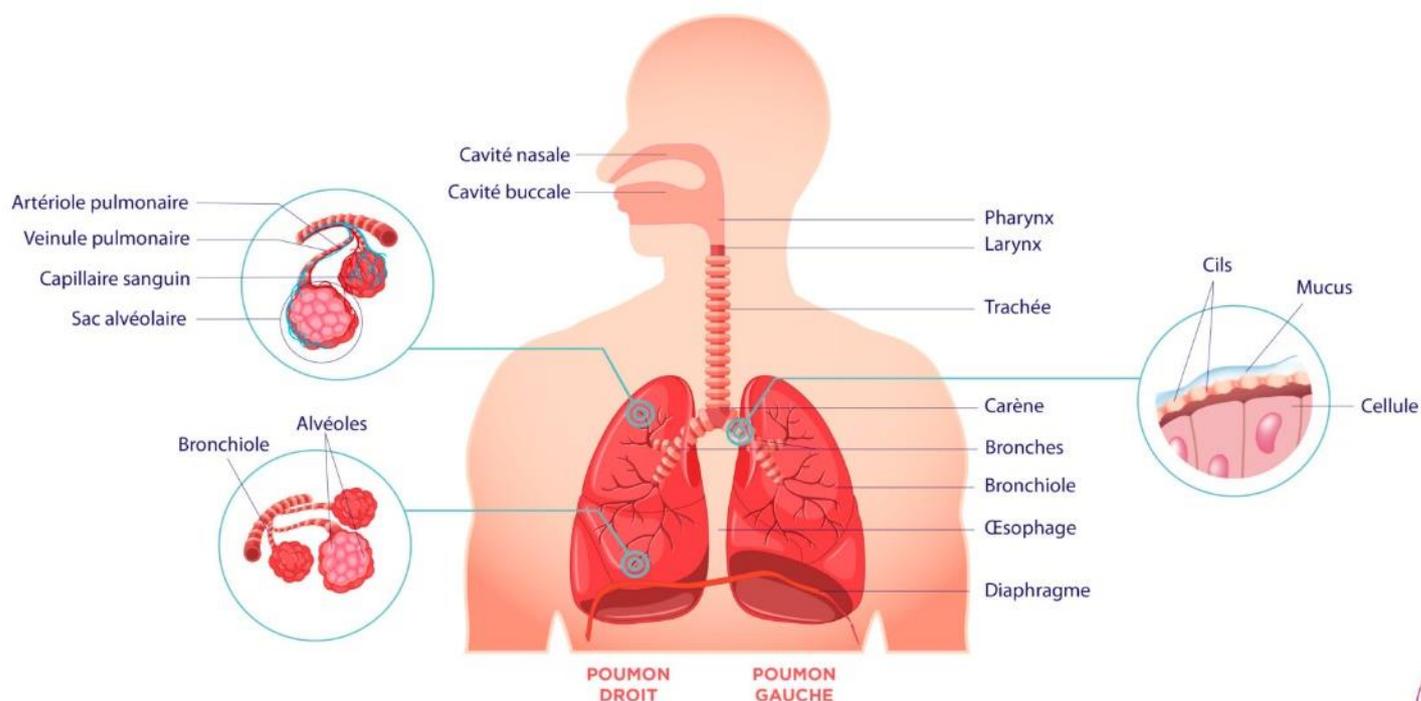


Figure 8 : Représentation de l'appareil respiratoire (27)

La fonction principale du poumon est de **fournir de l'oxygène à la circulation sanguine** et, par conséquent, **à tous les organes du corps**, ainsi que d'éliminer le dioxyde de carbone de la circulation sanguine dans l'atmosphère. Les voies aériennes conductrices ont également pour rôle d'empêcher toute particule nocive d'atteindre le site d'échange de gaz alvéolaire. Pour ce faire, les **cellules épithéliales** qui tapissent les **voies aériennes sont protégées de l'air inspiré** par une mince couche liquide appelée **liquide de surface des voies aériennes**, qui est composé du **liquide de la couche périciliaire et de la couche de mucus**. **Le volume, la concentration en électrolytes et le pH** de ce liquide de surface des voies aériennes est **contrôlé par le canal CFTR**. Ce liquide de surface contient également des antiprotéases, des antioxydants, des anticorps et d'autres substances qui agissent ensemble pour neutraliser ou détruire les organismes étrangers sans endommager les poumons.

La **mucoviscidose** affecte les **cellules épithéliales** du corps qui constituent la **muqueuse des poumons, du pancréas, du foie, des glandes sudoripares, du tube digestif et de l'appareil génital** entre autres. Chez un individu sain, ces cellules épithéliales **sécrètent une couche de mucus**. Les **voies respiratoires sont protégées** par ce mucus qui **capte et emprisonne les bactéries** ou autres micro-organismes inhalés (virus, champignons) ainsi que les corps étrangers (poussières...).

Ce mucus doit être **assez fluide pour être éliminé facilement** et ainsi permettre d'éliminer les micro-organismes inhalés sans obstruer les voies respiratoires.

Les **cellules épithéliales** recouvrant les voies respiratoires sont composées d'une **couche périciliaire inférieure**, dans laquelle les **cils battent** pour **éliminer** les particules inhalées et **les pathogènes piégés dans la couche supérieure de mucus**. La couche de mucus emprisonne les bactéries et les particules étrangères, tandis que les **cils présents au pôle apical des cellules épithéliales recouvrant les bronches** déplacent constamment les particules **hors des poumons et vers la bouche**. Le **mucus est donc transporté et éliminé par les cils**. Ce processus appelé **clairance mucociliaire** est le mécanisme indispensable de **défense** qui protège les poumons des **infections à répétition**.

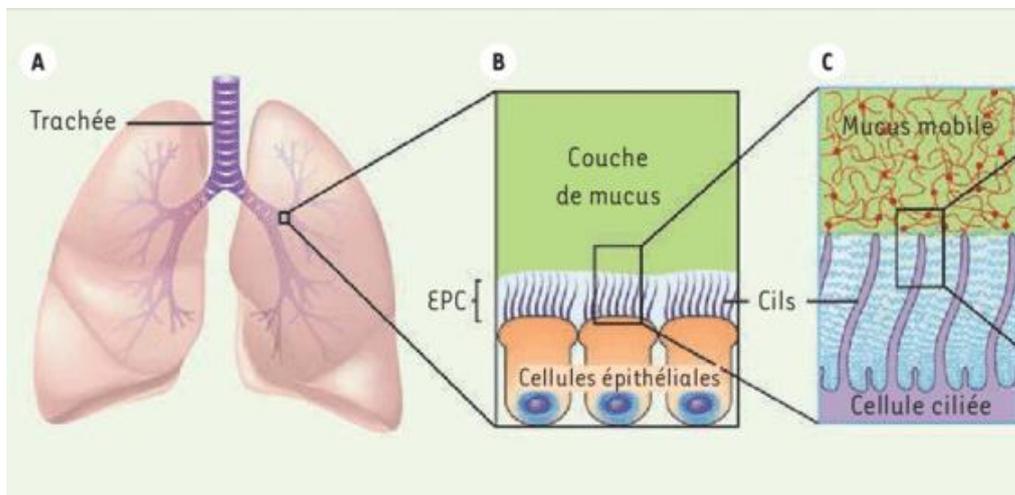


Figure 9 : Mécanisme de clairance mucociliaire (28)

Pour maintenir une **clairance mucociliaire efficace**, il est nécessaire de maintenir une **coordination entre la sécrétion de liquide et le battement ciliaire**. **L'hydratation du liquide de surface** est régulée par le **transport d'ions et d'eau** à travers les épithéliums de surface ainsi que par la sécrétion de fluide provenant des glandes sous-muqueuses. Cela explique pourquoi **l'altération de ces transports électrolytiques** à travers les épithéliums de surface dans la **mucoviscidose** sont à l'origine d'une mauvaise clairance mucociliaire entraînant les nombreux symptômes respiratoires. Dans les voies respiratoires atteintes, la **diminution du transport des  $Cl^-$**  est associée à une **réabsorption excessive de  $Na^+$**  en dehors du liquide de surface des voies aériennes. Étant donné que **l'eau suit le flux de  $Na^+$** , la couche de liquide périciliaire et la couche supérieure de mucus se **déshydratent**. Cela est à l'origine d'un **épaississement du mucus bronchique** et d'une **augmentation de sa viscosité** ce qui induit une **difficulté d'évacuation** et donc une **obstruction des voies respiratoires**. (17,19)

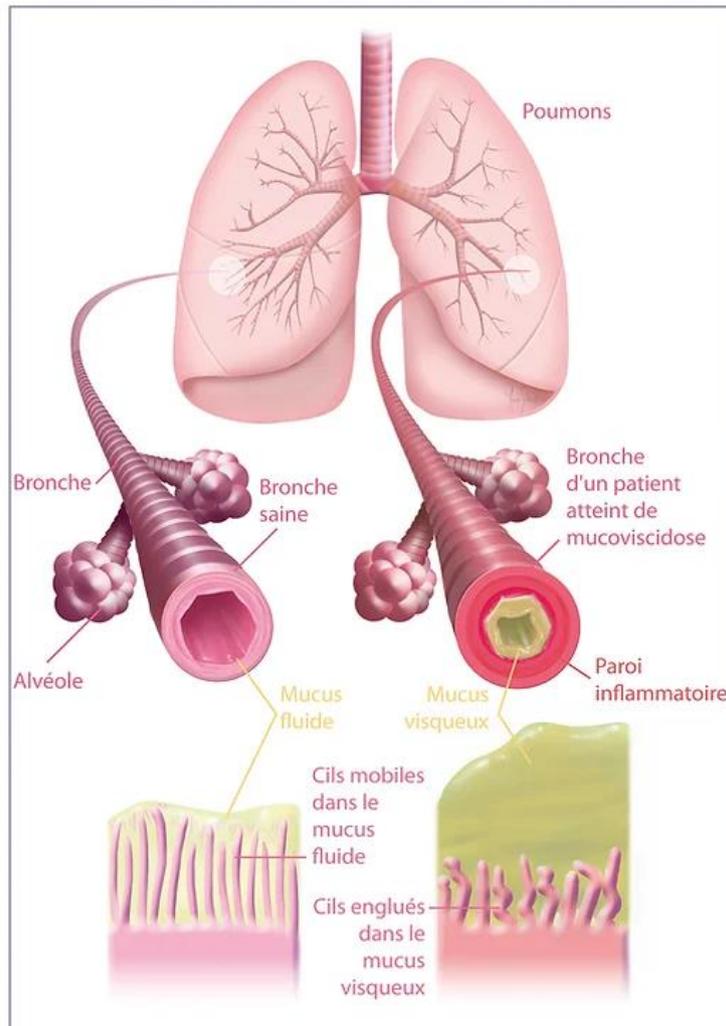


Figure 10 : Atteinte des bronches (29)

Les problèmes respiratoires associés à la mucoviscidose peuvent survenir à tout âge et peuvent affecter à la fois les voies respiratoires supérieures et inférieures. Des **symptômes respiratoires récurrents** tels que la **dyspnée** (l'essoufflement), une **toux chronique** qui intervient pour tenter de désobstruer les grosses bronches, une augmentation de la **production d'expectorations**, de la **fatigue** et plus rarement une **hémoptysie** (présence de sang dans les expectorations) ainsi des **infections fréquentes** peuvent suggérer le diagnostic de mucoviscidose. La caractéristique symptomatique la plus importante de la maladie des **voies respiratoires inférieures** dans la mucoviscidose est une **toux chronique**. Celle-ci peut être à l'origine de l'affaiblissement du poumon. (30,31)

En ce qui concerne les **voies respiratoires supérieures**, les **sinusites** sont fréquentes. La sinusite est une **inflammation des sinus** d'origine infectieuse (virus ou bactérie). Elle se manifeste par une **douleur et une pression des sinus**, une **congestion nasale, des maux de tête, de la fièvre**. Plus rarement, des **polypes nasaux** peuvent se développer dans la muqueuse nasale rouge et enflammée.

Les symptômes des polypes nasaux comprennent le **nez bouché avec respiration buccale, le ronflement, la douleur nasale ou les épistaxis** (saignements de nez). Étant donné que les polypes nasaux sont rares dans la population générale, les personnes atteintes de polypes nasaux doivent subir un test de dépistage de la mucoviscidose. (30)

#### b. Colonisation microbienne

Dans la mucoviscidose, le **mucus épais et visqueux encombre les bronches** qui deviennent alors un endroit propice à la **croissance des micro-organismes (bactéries, virus, champignons)**. De plus, l'altération et le **manque de liquide de surface des voies aériennes** affecte fortement la **clairance mucociliaire**. Cela empêche donc l'élimination des particules étrangères et favorise alors la survenue **d'infections pulmonaires chroniques à bactéries opportunistes**. ***Staphylococcus aureus*** et ***Haemophilus influenzae*** sont les **premières bactéries** retrouvées dans la flore qui colonise le mucus, suivis quelques années voire quelques dizaines d'années **plus tard** par une colonisation par ***Pseudomonas aeruginosa***. Cette colonisation microbienne marque en général un tournant dans l'histoire de la maladie et son éradication devient difficile. (17,18)

Les **infections bactériennes** (ou virales) dans **les bronches et les bronchioles** entraînent une **inflammation chronique** et sont à l'origine de ce qu'on appelle des **exacerbations pulmonaires**. Les exacerbations pulmonaires se caractérisent par une **détérioration des symptômes respiratoires** et/ou un **déclin des fonctions pulmonaires** nécessitant des antibiotiques. De ce fait, elles peuvent entraîner une **aggravation de l'atteinte respiratoire** pouvant conduire au décès. (31) Il peut également s'agir d'une **colonisation par des champignons** microscopiques, responsable **d'aspergillose pulmonaire**.

Les personnes atteintes de mucoviscidose peuvent être affectées par une **pneumonie récurrente, une bronchite et/ou une respiration sifflante**. De plus, au-delà des poumons, la **sinusite chronique** est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle survient lorsque les sécrétions s'infectent et provoquent une inflammation. Comme dans les poumons, le **mucus dans les sinus** est anormalement **épais** et ne peut pas être éliminé facilement, favorisant l'accumulation de bactéries et l'inflammation. Souvent, les sinus sont infectés par des bactéries similaires à celles trouvées dans les poumons. Les **infections récurrentes des sinus** peuvent donc être un signe de mucoviscidose, surtout si elles sont causées par certaines bactéries telles que ***Pseudomonas aeruginosa***. (30)

### c. Complications respiratoires

**L'atteinte pulmonaire** est responsable de l'essentiel de la **morbidity et de la mortalité** de la maladie. **L'obstruction respiratoire** présente chez les patients atteints peut être à l'origine d'une **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)** puis à terme d'une **insuffisance respiratoire chronique** après de nombreuses années de détérioration de la fonction respiratoire.

Le **pneumothorax** est aussi une complication fréquente et potentiellement létale. Il se caractérise par la **présence anormale d'air dans la cavité pleurale** c'est-à-dire entre les deux feuillets de la plèvre qui recouvre le poumon. Le **poumon**, de structure élastique, se désolidarise alors de la paroi thoracique et du diaphragme, et **diminue de volume**. (32) Les symptômes comprennent une **douleur thoracique soudaine et un essoufflement**. (31)

**L'hémoptysie** est une autre complication fréquente de la mucoviscidose. Il s'agit du fait **d'expulser du sang** à partir d'une **toux** ramenant du sang en provenance des voies respiratoires. **L'hémoptysie mineure** est courante et touche jusqu'à **75 % des adultes atteints de mucoviscidose**. **L'hémoptysie massive** (quantité de sang supérieure à 600 millilitres par 24 heures) est beaucoup plus rare. Ce phénomène est dû aux infections et à l'inflammation qui fragilisent les vaisseaux sanguins pulmonaires.(31,33)

De façon plus rare, des **atélectasies** peuvent survenir chez environ **5 % des patients**. Cela survient lorsque les bronches et les bronchioles s'obstruent à cause du mucus et bloquent le flux d'air. Il se produit alors un **affaissement de tout ou une partie des poumons**. (34)

Au fil du temps, les **infections bactériennes chroniques** et les autres complications respiratoires entraînent une **inflammation chronique** et des **lésions irréversibles des parois des voies respiratoires** avec notamment des **bronchectasies**. La bronchectasie se caractérise par une **dilatation anormale des bronches**, avec un épaississement des parois. C'est l'inflammation chronique qui entraîne une **perte d'élasticité des bronches** provoquant leur dilatation. (31,35)

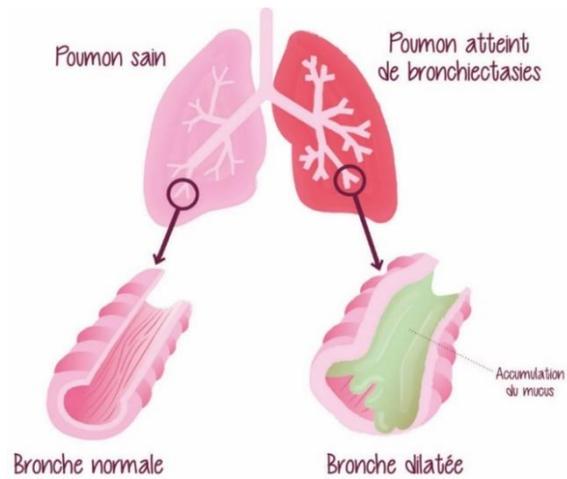


Figure 11 : Bronchiectasie (35)

## 2. L'appareil digestif

La fonction principale du tractus gastro-intestinal est de **digérer les aliments** et **d'éliminer les déchets**. Pour les personnes atteintes de mucoviscidose, les complications gastro-intestinales concernent le **pancréas**, **l'intestin (intestin grêle et gros intestin)** ainsi que **le foie**.

### a. Atteinte pancréatique

Le **pancréas** est une glande d'environ 15 cm, il est localisé dans l'abdomen derrière l'estomac. Le pancréas est composé de **glandes exocrines et endocrines**. Le **pancréas exocrine** est composé principalement de deux types de **cellules épithéliales** : les **cellules acineuses** qui constituent **90 %** en volume de la glande, et les **cellules canalaies** qui constituent les **10 %** restants, avec une petite proportion de cellules sécrétant du mucus. Le **pancréas endocrine** est composé des **ilots de Langerhans**. (17)

Les deux fonctions principales du pancréas sont la **sécrétion d'hormones** permettant de **réguler la glycémie pour les glandes endocrines** et la **sécrétion des enzymes** qui facilitent la **digestion des aliments pour les glandes exocrines**.

**Les glandes endocrines** sécrètent **principalement deux hormones** dans la circulation sanguine à savoir **l'insuline et le glucagon**. Ces hormones régulent la **glycémie** c'est-à-dire le taux de glucose dans le sang. L'insuline est **hypoglycémiant** et le glucagon est **hyperglycémiant**.

**Les glandes exocrines** produisent et sécrètent des **sucs pancréatiques** qui se déversent dans l'intestin et participent à la **digestion des protéines et des graisses**.(7) Le pancréas exocrine sécrète 2 L/jour de **suc pancréatique**. Il s'agit d'un **fluide isotonique alcalin** riche en **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** (**sécrétion hydroélectrolytique par les cellules canalaire**s), contenant un mélange complexe **d'enzymes digestives** appelées **zymogènes** (**sécrétion enzymatique par les cellules acineuses**). (17)

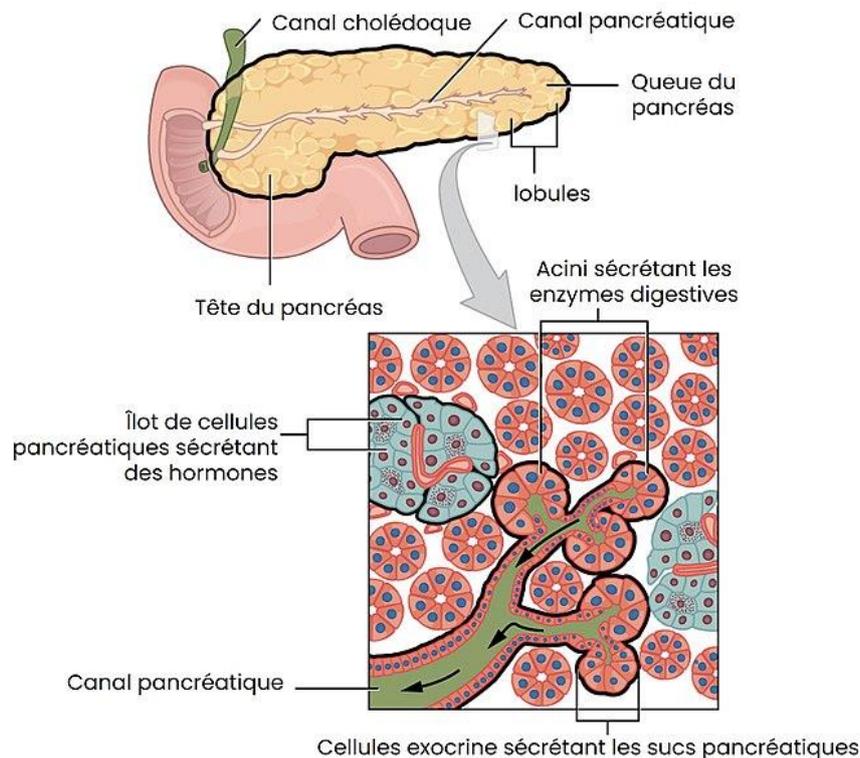


Figure 12 : Représentation du pancréas (36)

Le canal CFTR est **fortement exprimé** dans la **membrane apicale des cellules canalaire**s mais il n'est pas présent dans les cellules acineuses. Il est essentiel pour la **sécrétion d'électrolytes et de liquide** de la glande et notamment la **sécrétion de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>**. La **sécrétion des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** dans l'organisme a lieu **principalement dans le pancréas** et permet normalement de **neutraliser l'acide gastrique**. Les personnes atteintes de mucoviscidose ne **sécrètent alors pas suffisamment de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** pour **neutraliser l'acide gastrique**. La conséquence est la sécrétion d'un **suc pancréatique acide** qui **augmente la viscosité du mucus**. Les **sécrétions épaisses et déshydratées du mucus au niveau pancréatique** entraînent le **blocage des canaux pancréatiques excréteurs** à l'origine d'une **sécrétion insuffisante des sucs pancréatiques** contenant les enzymes digestives. La plupart des personnes atteintes de mucoviscidose ne produisent donc **pas** (ou peu) **d'enzymes pancréatiques digestives**. (30)

La **sécrétion insuffisante de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et de liquide dépendant du CFTR** conduit alors à **une destruction presque complète de la glande**. Il s'agit de l'une des caractéristiques pathologiques de la mucoviscidose du pancréas. (17,30) **L'altération du suc pancréatique** ainsi que du **mucus** prédisposent à la formation de bouchons de mucine et finalement de **kystes dans les canaux pancréatiques**. C'est pourquoi la mucoviscidose est aussi appelée **fibrose kystique du pancréas**.

La maladie pancréatique correspond donc à **une insuffisance pancréatique et notamment une IPE** qui est présente chez environ **85 % des patients** atteints de mucoviscidose à la naissance. **L'IPE** survient lorsque le pancréas perd environ **90 % de sa capacité à sécréter des enzymes digestives**, autrement dit lorsque **plus de 90% du pancréas est détruit**. Pour rappel **la fonction pancréatique exocrine, déficiente (PI ou *pancreatic insufficiency*) ou conservée (PS ou *pancreatic sufficiency*)** permet de définir la **gravité du phénotype** des patients avec un **phénotype sévère** dans le premier cas et **modéré** dans le second.

Les personnes atteintes d'insuffisance pancréatique sont **incapables de digérer correctement les aliments** car le pancréas ne produit pas assez d'enzymes digestives pour décomposer les aliments, ce qui entraîne une **malabsorption des graisses et des nutriments, voir une malnutrition**.(30) La **malabsorption** se définit par **une mauvaise digestion des aliments**, en particulier en ce qui concerne les **graisses**. On parle alors de **maldigestion lipidoprotidique**. Sur le plan clinique, cette malabsorption se reflète par différents symptômes tels que les **ballonnements abdominaux, une douleur abdominale, des crampes, des flatulences** ainsi qu'une altération du transit avec des **stéatorrhées** qui sont des **selles** fréquentes volumineuses qui peuvent être **grasses**.

La principale conséquence de cette malabsorption sera la **difficulté à prendre du poids**. Chez les enfants atteints de la maladie, un **faible gain de poids** entraîne souvent un **retard de croissance**. De plus, cette malabsorption est à l'origine d'une **carence en vitamines liposolubles (A, D, E et K) et en acides gras essentiels**. (30) Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, les deux facteurs qui contribuent aux problèmes de **malabsorption digestive** sont donc **l'incapacité de neutraliser l'acide gastrique** ainsi que le **manque d'enzymes pancréatiques**. (19)

Dans certains cas de mucoviscidose, une autre atteinte pancréatique possible mais plus rare est la **pancréatite aigüe** survenant dans environ **10 à 15 % des cas**. Il s'agit d'une **inflammation du pancréas** dû au blocage des canaux pancréatiques et ayant pour symptômes des **douleurs abdominales intenses**, des **vomissements** et des **diarrhées**. En revanche, ces patients sécrètent des enzymes pancréatiques correctement et ne sont donc pas affectés par la malabsorption ou le retard de croissance. (30)

L'atteinte pancréatique dans la mucoviscidose peut aussi concerner ses **fonctions endocriniennes**. Les personnes atteintes d'insuffisance pancréatique développent souvent un **diabète lié à la mucoviscidose** parce que les blocages des canaux

pancréatiques entraînent une **inflammation chronique et une fibrose du pancréas**. Cela va avoir pour conséquence une **dérégulation de la sécrétion d'insuline** au niveau des glandes endocrines. Une **diminution de la production d'insuline** entraîne le **diabète sucré**. Plus de **40 % des personnes** atteintes de mucoviscidose **âgées de plus de 35 ans** sont atteintes de **diabète** ou d'une régulation glycémique altérée. Le diabète lié à la fibrose kystique est un type unique de **diabète insulino-dépendant**. Le diabète aggrave la mucoviscidose et peut avoir des **complications** qui lui sont propres, notamment **des maladies rénales (néphropathie diabétique), neurologiques (pied diabétique) et oculaires (rétinopathie diabétique)**. C'est pourquoi il est très important de le dépister précocement. (31) Un **dépistage du diabète** doit être réalisé **régulièrement à partir de 10 ans**. **L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)** est le **test de dépistage de référence**.(37)

#### b. Atteinte intestinale

L'intestin est composé de l'intestin grêle et du gros intestin. L'intestin grêle, composé du **duodénum, du jéjunum et de l'iléon**, est le principal organe impliqué dans **l'absorption des nutriments**. Le **gros intestin** lui est divisé en deux parties, le **colon et le rectum**. Il est impliqué dans la **réabsorption de l'eau des aliments partiellement digérés** et dans la **formation et l'excrétion des matières fécales**.

Dans la mucoviscidose, l'atteinte intestinale **empêche la digestion complète des protéines, des sucres et des graisses** et empêche ainsi **l'absorption des nutriments**. De plus, la **diminution des électrolytes et de la teneur en eau** rend les **matières fécales très épaisses**. (31)

Au niveau **gastro-intestinal**, la manifestation clinique **la plus précoce** est la présence d'un **iléus méconial** qui survient chez environ **10 à 20 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose**. (18) Ces nouveaux nés atteints d'iléus méconial doivent tous subir un test de dépistage de la mucoviscidose car **98 % des bébés nés à terme atteints d'iléus méconial sont atteints de mucoviscidose**. (30) Il s'agit d'une **obstruction de l'intestin grêle** causée par un **méconium épais et anormal**. Le méconium est la matière fécale stérile verte foncée qui est produite dans l'intestin avant la naissance. Un iléus méconial est suspecté si un bébé ne parvient pas à évacuer le méconium peu de temps après la naissance et développe alors des **symptômes d'occlusion intestinale** tels qu'une **distension abdominale**, des **douleurs, nausées et vomissements** ainsi qu'une **diminution de la production des selles**. Les complications intestinales dû à l'iléus méconial peuvent être une perforation intestinale, une torsion de l'intestin ou une inflammation et une infection de l'abdomen. (30)

Un antécédent d'iléus méconial est un facteur de risque du **syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)**. Au niveau clinique, il s'agit d'un équivalent de l'iléus

méconial chez le **patient plus âgé**. Le **SOID** est une pathologie **spécifique de la mucoviscidose** qui est due à **l'obstruction de l'intestin grêle par une masse graisseuse et visqueuse**. Il se produit lorsque le **mucus présent dans l'intestin** s'associe aux **matières fécales** et s'accumule en produisant une masse qui obstrue les intestins. Il se manifeste par des **douleurs abdominales intenses de type crampes** souvent localisées en fosse iliaque droite, associées à une **distension de l'abdomen** avec un **tube digestif épaissi, œdématisé** et une **perte d'appétit**. (38,39)

**L'acidité gastrique** des personnes atteintes **érode la muqueuse de l'intestin grêle et ses villosités** et **empêche alors l'absorption des nutriments**. Celle-ci est également compromise par le **mucus anormal dans l'intestin** et la prolifération de bactéries. L'absorption des graisses est encore diminuée par **l'incapacité de l'iléon à absorber les sels biliaires** qui facilitent normalement la digestion des graisses. (31) Pour rappel, les conséquences de cette malabsorption sont un **faible poids, un retard de croissance** et une **carence en nutriments, en acides gras essentiels** ainsi qu'en **vitamines liposolubles (A,D,E,K)**.

### c. Atteinte hépatobiliaire

Les fonctions principales du **foie** sont de **filtrer le sang et d'éliminer les toxines** et autres produits nocifs du métabolisme. La **vésicule biliaire concentre la bile fabriquée par le foie et la libère** en réponse aux hormones libérées par l'intestin grêle. La **bile** est un liquide essentiel à la **digestion des graisses et à la neutralisation du contenu acide** de la digestion. (31)

La mucoviscidose affecte à la fois le **foie** et la **vésicule biliaire**, entraînant une **production anormale de bile**. La bile est **déshydratée et plus acide** que la bile normale, ce qui **réduit son écoulement** dans l'intestin grêle.

Environ **30 à 40 % des enfants** développent une **atteinte hépatique** avant l'âge de 12 ans. On retrouve une **hépatomégalie** (augmentation du volume du foie) dans **30% des cas**. L'aspect histologique typique du foie atteint dans la mucoviscidose est celui de la **cirrhose biliaire focale**. La cirrhose biliaire focale est due à **l'obstruction des canaux biliaires** par de la **bile déshydratée et épaissie**. Cette obstruction entraîne une **inflammation du foie** et éventuellement une **fibrose des canaux** à l'origine de la **formation de cicatrices**, altérant davantage la libération de la bile et la fonction hépatique globale.

La cicatrisation répétée et la fibrose des canaux affectent le **flux sanguin hépatique**, ces **troubles de la circulation sanguine dans la veine porte** sont à l'origine **d'hypertension portale (HTP)**. L'augmentation de la pression artérielle entraîne la redirection du sang vers d'autres vaisseaux sanguins. Dans ces cas d'HTP, il existe un **risque** important **d'hémorragie digestive**. La **rate grossit** et peut être douloureuse, on parle de **splénomégalie**. À mesure que l'hypertension portale

s'aggrave, **l'apport sanguin au foie** est compromis, pouvant entraîner une **insuffisance hépatique** plus tardivement dans environ **10% des cas**. Dans ce cas, les substances toxiques normalement éliminées par le foie restent dans la circulation sanguine, provoquant confusion, coma et éventuellement le décès. (31)

Une autre complication possible et fréquente est la **stéatose hépatique**. Il s'agit d'une **accumulation de graisses dans le foie**. C'est une complication liée à la **carence en acides gras essentiels** et à une **altération du métabolisme phospholipidique**.

En ce qui concerne la **vésicule biliaire**, la bile déshydratée ne s'écoule pas correctement et se concentre dans la vésicule biliaire, produisant des **calculs biliaires** et provoquant une **cholécystite**. Il s'agit d'une **inflammation de la vésicule biliaire**. Elle se manifeste par des **douleurs, de la fièvre, des nausées et des vomissements**. (31)

#### d. Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)

Le **reflux gastro-œsophagien (RGO)** est plus fréquemment observé chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population générale. Il survient lorsque le **suc gastrique très acide remonte de l'estomac vers l'œsophage**. Il se manifeste par des **brûlures** partant de l'estomac (**pyrosis**) pouvant s'accompagner de **régurgitations acides, des douleurs thoraciques** et une **inflammation des muqueuses (œsophagite)**. (40)

Dans la mucoviscidose, le RGO est favorisé par la **distension thoracique** et la **toux**. Le RGO s'explique aussi par des **anomalies intrinsèques de la motricité oesogastrique** chez les patients atteints de mucoviscidose.

Le RGO peut contribuer à la diminution des apports alimentaires et donc à une possible **dégradation de l'état nutritionnel**, ainsi qu'une **aggravation de la fonction respiratoire**. (39)

#### e. Conséquences nutritionnelles

La **dénutrition** est fréquente au cours de la mucoviscidose, d'autant plus si le patient est adulte et qu'il existe une insuffisance respiratoire chronique. La **dénutrition protéino-énergétique** correspond à une diminution des apports et/ou une augmentation des besoins, conduisant à un **bilan protéique et/ou énergétique négatif**. Lorsque les **carences** concernent les **vitamines, minéraux et oligo-éléments**, on parle de **malnutrition en matière de micronutriments**.

Dans le cas de la mucoviscidose, la dénutrition est due majoritairement à une **malabsorption des nutriments**. La malabsorption **accélère la dégradation de la**

**fonction respiratoire, augmente le risque d'infections et aggrave le pronostic vital.**

En plus de la malabsorption des nutriments, les **ingesta** c'est-à-dire l'ensemble des matières ingérées par l'organisme peuvent devenir **insuffisants** dans certains cas : **infections pulmonaires bactériennes** responsables d'exacerbations broncho-pulmonaires récidivantes, **dyspnée, toux, RGO, douleurs abdominales, troubles du comportement alimentaire, syndrome dépressif**, ou association à une **maladie cœliaque** ou à une **maladie de Crohn**.

En parallèle de la diminution des apports, les **pertes énergétiques peuvent augmenter** dans la mucoviscidose du fait des **troubles de la régulation glucidique**. Ces pertes se font par le biais de la **glycosurie** (présence anormale de sucre dans l'urine). (39)

### 3. Autres atteintes

#### a. Atteinte génitale

Les femmes atteintes de mucoviscidose ont une fertilité normale dans 80 % des cas. Dans une **minorité de cas**, la mucoviscidose peut être à l'origine d'une **hypofertilité féminine** par épaissement de la glaire cervicale.

En revanche, les **hommes atteints sont stériles dans plus de 98 % des cas** par **absence bilatérale congénitale des canaux déférents (ABCD)**. Cela résulte des **sécrétions épaisses de mucus** produites par les cellules du tractus génital masculin, **obstruant les canaux déférents** et les empêchant de se développer correctement. Cette obstruction des canaux déférents empêche le déplacement des spermatozoïdes produits par les testicules. L'ABCD induit alors une **azoospermie excrétoire** (ou **obstructive**) c'est-à-dire une **absence de spermatozoïdes dans le sperme**, qui donne lieu à une **stérilité masculine**.

Dans ce cas, s'il existe un désir d'enfant par le couple, une **assistance médicale à la procréation (AMP)** sera proposée. La **fécondation in vitro (FIV)** peut être utilisée avec une technique appelée **injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI ou intracytoplasmic sperm injection)**. (18)

#### b. Atteinte cutanée et glande sudoripare

La **glande sudoripare ou glande sudorale** aide à maintenir la **température corporelle constante** par la **production de sueur** en réponse à un environnement chaud, l'exercice, ou encore des situations émotionnelles. Un individu peut sécréter jusqu'à 4L de sueur en une heure pour thermoréguler son organisme. La **sueur** se

compose principalement **d'eau et de sels dont le chlorure de sodium NaCl** mais elle est **hypotonique** par rapport à l'interstitium (plus faible concentration en sels).

Le **canal CFTR** joue un rôle important dans la **sécrétion d'électrolytes et de liquide** ainsi que dans leur **absorption**. Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, les deux processus sont affectés. Le canal CFTR sudoral est **incapable d'absorber le Cl<sup>-</sup>** ce qui **empêche le transport de Na<sup>+</sup>**. Ces mécanismes de production et de réabsorption de la sueur impliquent les **canaux chlorures CFTR, ORCC et CaCC** et **sodiques ENaC**. Contrairement aux voies aériennes, la capacité du **canal CFTR** à **réguler l'absorption de NaCl** au niveau de la glande sudoripare repose sur une interaction et une **régulation positive du canal ENaC**. Par conséquent, **l'absorption de NaCl par la glande est nettement réduite** et les **niveaux de NaCl dans la sueur augmentent**, produisant une **sueur anormalement « salée »** qui est l'une des caractéristiques de la maladie. Les personnes atteintes de mucoviscidose ont une **sueur trois à cinq fois plus salée** que la moyenne. Nous verrons par la suite que cette **altération sodique caractéristique** permet de réaliser un **test diagnostique** rapide.

Dans des conditions normales, il ne s'agit pas d'un problème clinique majeur mais dans des conditions chaudes et humides, les personnes atteintes de mucoviscidose peuvent **perdre une quantité excessive de sel et de liquide**, provoquant une **déshydratation** qui peut être **aigue** et grave. (17)

### c. Atteinte ostéo-articulaire

Les adultes atteints de mucoviscidose courent un risque élevé d'**ostéoporose**. Plus de **70 % des patients adultes** développeront cette maladie. Il s'agit d'une **diminution de la densité osseuse** due à une **accélération pathologique du remodelage osseux**. L'amincissement des os les rend plus sujets aux **fractures** qui peuvent survenir même sans traumatisme. Cela semble être le résultat d'un certain nombre de facteurs, notamment le **mauvais statut nutritionnel** des patients atteints de mucoviscidose, avec de **faibles taux de vitamine D** dus à la malabsorption et cela **altère la formation osseuse**. (31)

## II. Dépistage et Diagnostic

Le **diagnostic** de la mucoviscidose est **fréquemment posé avant l'âge de 6 semaines** sur la base d'un **dépistage néonatal systématique** réalisé à la **naissance**. Cependant, ce diagnostic peut également être évoqué plus tardivement **chez l'enfant ou l'adulte** face à des **symptômes évocateurs** tels que les **symptômes respiratoires** (encombrement, toux chronique, infections récidivantes des voies respiratoires) et/ou **digestifs** (iléus méconial, stéatorrhées). (26)

### A. Diagnostic pré-natal ou anté-natal

La connaissance de la grande majorité des anomalies moléculaires du gène dans certaines populations permet de proposer, aux **couples à risque d'avoir un enfant atteint**, un **diagnostic prénatal précoce et fiable à 11 semaines d'aménorrhée**. Ce diagnostic n'est donc **pas systématique**, il est **proposé si l'un des deux parents est porteur d'une anomalie chromosomique ou atteint d'une maladie génétique** qui pourrait être transmise au bébé. Il peut être réalisé **sans lien avec un tableau clinique** particulier lorsqu'il s'agit d'une deuxième ou énième grossesse **suite à une première grossesse à risque de transmission de la mucoviscidose**. (18)

Ce diagnostic prénatal est réalisé par **choriocentèse dès 11 semaines d'aménorrhée** ou alors un peu plus tard à partir de **16 semaines d'aménorrhée par amniocentèse**.

La **choriocentèse** consiste à prélever un **fragment du placenta**, il s'agit des **villosités choriales**. Elle peut être réalisée **entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée**. La choriocentèse permet une **analyse des chromosomes du fœtus** car les villosités du placenta ont le même patrimoine génétique que les cellules du futur bébé. Ainsi, cet examen permet de **rechercher une anomalie chromosomique ou une maladie génétique** tel que la mucoviscidose. (41)

L'**amniocentèse** est un prélèvement d'une petite quantité de **liquide amniotique** qui est le liquide stérile dans lequel baigne le fœtus au cours de la grossesse. Elle est généralement réalisée **entre 15 à 17 semaines d'aménorrhée**. Les **cellules fœtales présentes dans le liquide** sont analysées et permettent de rechercher les anomalies chromosomiques et les anomalies des gènes du fœtus. (42)

Pour ces deux examens, le diagnostic est réalisé par **biologie moléculaire**. On **recherche dans l'ADN fœtal la présence ou l'absence des mutations du gène CFTR identifiées chez les parents**. Dans 98 % des cas, les **mutations paternelles et maternelles sont connues** et le diagnostic est direct par recherche de ces mutations au niveau de l'ADN fœtal. Cette recherche permet alors de déterminer le

**génotype du fœtus** à savoir s'il est **non porteur, hétérozygote ou homozygote atteint** pour la mucoviscidose. (18)

Le **diagnostic prénatal** peut aussi être réalisé dans un autre cas de figure plus rare, celui où la femme enceinte présente des **signes échographiques**. **L'examen systématique par échographie des femmes** au cours de la grossesse, correspondant au **dépistage prénatal**, permet dans certains cas d'identifier un **intestin hyperéchogène** qui atteste d'un problème d'**obstruction du transit intestinal**. Ce type d'image anormale est observée lors du **deuxième trimestre de grossesse** et permet de diagnostiquer une **mucoviscidose in utero dans 3 à 9 % des cas**. A la suite de cette échographie, le diagnostic doit être approfondi par la réalisation d'une **étude du gène CFTR** chez le couple et le futur bébé. (18)

Le **diagnostic de biologie moléculaire** a une **très bonne spécificité**. C'est pourquoi si le fœtus est détecté homozygote atteint de la mucoviscidose, les parents sont alors confrontés à la très lourde décision de garder l'enfant ou de demander une **interruption pour motif médical de la grossesse (IMG)**. La consultation de **conseil génétique** est primordiale à ce stade pour informer les parents sur l'évolution clinique de la maladie et ses conséquences pour l'enfant, mais aussi pour l'informer du **risque de récurrence** qui est de **25%** à chaque grossesse. Dans **96% des cas** de diagnostic de **mucoviscidose fœtale**, les parents décident de procéder à une **IMG**. (18)

En revanche, il faut noter que le **diagnostic prénatal ne teste pas toutes les mutations connues** du gène CFTR, par conséquent il subsiste la possibilité de diagnostiquer la maladie chez l'enfant même si le test prénatal était négatif. C'est pourquoi les **enfants présentant des symptômes évocateurs** de la mucoviscidose doivent réaliser un **test de la sueur**. (30)

## B. Dépistage néo-natal biologique et moléculaire

Le dépistage néonatal est une démarche de santé publique visant à rechercher chez **l'ensemble des nouveau-nés certaines maladies rares mais graves, d'origine génétique** pour la plupart, qui représentent des **erreurs innées du métabolisme**. La **mucoviscidose** fait partie des maladies avec **dépistage néonatal systématique**. Depuis **2002**, le **dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose** a été **généralisé en France**, il a été étendu à l'ensemble du territoire métropolitain ainsi qu'en France d'Outre-mer.

Ce dépistage est réalisé chez **tous les nouveaux nés à 3 jours de la naissance** via le **test de Guthrie ou test du buvard** qui se fait généralement à la maternité. Il consiste à prélever quelques **gouttes de sang au niveau du talon** du nouveau-né, les gouttes de sang sont recueillies **sur papier buvard** et envoyées aux laboratoires agréés réalisant l'ensemble des dépistages. Les résultats doivent être rendus par le laboratoire agréé de biologie médicale généralement dans les 15 jours pour une prise

en charge adéquate. Une absence d'informations dans un délai de quatre semaines signifie que les tests de dépistage sont normaux.

Si le **dépistage néonatal est positif**, un bilan complémentaire est réalisé et permet de **poser le diagnostic dans la très grande majorité des cas**. Le dépistage en période néonatale permet un **diagnostic précoce** de la maladie, c'est une garantie de **prise en charge spécialisée rapide et optimale** dans le but de **prévenir des lésions** au niveau des poumons et ainsi d'**augmenter** considérablement **l'espérance de vie** des patients. Des équipes composées de différents professionnels de santé (pédiatre, pneumologue, gastro-entérologue, kinésithérapeute...) accompagnent ensuite les patients au sein des **Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)**.

Ce **dépistage néonatal se fait à travers trois tests** réalisés à partir des gouttes de sang prélevées. Dans un premier temps, on réalise le **dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive (TIR)**. Au-delà d'un certain seuil du dosage de cette enzyme, la **recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR** (une trentaine) est effectuée avec l'accord écrit des parents. Le diagnostic est ensuite confirmé par le **dosage des chlorures dans la sueur dit « test de la sueur »** qui reste le **test diagnostic de référence**. (38)

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

Il s'agit d'un **diagnostic biologique**. On **mesure le taux de trypsinémie** c'est-à-dire la **concentration en TIR dans le sang** du nouveau-né à 3 jours de la naissance. La **TIR** est une **enzyme pancréatique** impliquée dans la **digestion des polypeptides dans l'intestin grêle**. C'est une **protéine synthétisée par le pancréas** et présente dans le sang. Sa **présence dans le sang est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique** pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie car le passage sanguin de cette enzyme pancréatique est favorisé par **l'obstruction in utero des canaux pancréatiques par le mucus**. Cela explique pourquoi le **taux de ce marqueur biologique est élevé en cas de mucoviscidose**. A noter que le taux de TIR est élevé même si un nourrisson atteint de mucoviscidose ne souffre pas d'insuffisance pancréatique. Son dosage permet de **détecter environ 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose**.

En revanche, la **spécificité** du dosage de la TIR est **insuffisante** c'est à dire qu'il détecte des faux positifs. Autrement dit, ce test sélectionne également des nouveaux nés qui ne sont pas atteints de mucoviscidose. Le dosage de la TIR est un **test sensible mais peu spécifique**. Cela explique la **nécessité du couplage à l'analyse moléculaire**. Les nouveaux nés avec un taux élevé de TIR doivent approfondir le dépistage en réalisant une **étude du gène CFTR**. Puis selon le résultat de celle-ci, il peut être nécessaire de **confirmer le diagnostic par le test de la sueur**.

En résumé, si le **taux de TIR est normal** (98% des enfants), il n'est **pas nécessaire d'approfondir le dépistage**. En revanche, si le **taux de TIR est supérieur** à un certain seuil (2% des enfants), on parle d'**hypertrypsinémie positive**. On réalise une **vérification en double** c'est-à-dire qu'on peut changer de technique et augmenter le seuil ce qui permet d'éliminer les  $\frac{3}{4}$  des nouveaux nés par la deuxième méthode. Au final, **seulement 0,5% des nouveaux nés** vont atteindre le **taux anormalement élevé de TIR**. Suite à cette hypertrypsinémie, on réalise alors le **deuxième test de dépistage** à savoir **l'analyse génétique**. (43)

## 2. Analyse du gène CFTR

L'analyse du gène CFTR constitue le **diagnostic moléculaire**. Il se fait par une technique de biologie moléculaire appelée **reverse dot blot** suivie d'une **amplification par PCR** (*Polymerase Chain Reaction*) du gène CFTR. Pour ce diagnostic moléculaire, il est nécessaire d'obtenir un **consentement éclairé des parents à l'écrit** afin d'autoriser les **recherches sur le génome de l'enfant**. Le type de mutations et leurs fréquences varient beaucoup selon l'origine géographique et ethnique des patients, c'est pourquoi il est nécessaire et important de bien renseigner les origines géographiques des patients et de leurs parents pour orienter le laboratoire dans sa recherche de mutations. (18)

Que ce soit dans le cadre du dépistage néonatal ou devant un diagnostic clinique de suspicion de mucoviscidose, la première étape est de rechercher la présence des **mutations les plus fréquentes du gène CFTR dont la mutation F508del**. Pour ce faire, il existe aujourd'hui de nombreux kits qui permettent de détecter en quelques heures une **trentaine de mutations du gène** qui sont les mutations **les plus fréquemment rencontrées** dans le monde. L'étude de ces 30 mutations permet dans **60 % des cas d'établir le génotype du patient** et de déterminer la ou les mutations dont le patient est atteint. (18) Dans le cas d'un **patient atteint** de mucoviscidose, une fois que les **deux mutations du gène CFTR** sont détectées, on s'intéresse à la nature de celles-ci. Elles sont soit **identiques** et le patient est **homozygote** pour la mutation considérée, soit **différentes** et le patient est dit **hétérozygote composite**.

Si on retrouve une **mutation du gène CFTR**, qu'elle soit hétérozygote ou homozygote, on réalise un **troisième test de dépistage** qu'est le **test fonctionnel de la sueur**. En revanche si au niveau de l'analyse génétique on ne retrouve **pas de mutation** du gène CFTR, il ne sera pas nécessaire d'approfondir le dépistage par un nouveau test. Dans ce cas, il sera nécessaire de **refaire un dosage de la TIR à 3 semaines**. Ce contrôle sera réalisé avec un **troisième seuil au-delà duquel un test à la sueur** sera cette fois ci réalisé.

De façon plus précise, grâce au **séquençage de nouvelle génération**, la capacité d'**identifier 99 % des mutations du gène CFTR** permet aujourd'hui d'affiner considérablement le **conseil génétique**. Cela favorise la mise en place d'un

**dépistage familial des porteurs de mutations.** Le couplage de la **sensibilité du dosage enzymatique de la TIR à la spécificité du dépistage des mutations du gène CFTR** permet d'aboutir à un **dépistage fiable et précoce**. Cela a conduit à une **diminution de l'incidence de la maladie** mais aussi une **augmentation de l'espérance de vie**. (9)

En résumé, la **recherche des principales mutations** aboutit à trois cas de figure possibles :

- **Si deux mutations sont identifiées** dans le génotype du nouveau-né, celui-ci et ses parents sont convoqués dans un **CRCM** pour une **confirmation du diagnostic reposant sur l'évaluation clinique et un test de la sueur positif**.

- **Si une seule mutation est identifiée**, le patient doit aussi réaliser un **test de la sueur** dans un centre spécialisé. Si le test est positif, l'enfant est pris en charge comme ceux du groupe précédent. Si le **test se révèle négatif**, l'enfant n'est pas malade mais il est néanmoins très important d'informer les parents sur **l'hétérozygotie du nouveau-né** lors d'une consultation de **conseil génétique**.

- **Si aucune mutation n'est retrouvée** (ou en cas de refus de l'analyse génétique par les parents) **mais que la trypsinémie est très élevée au troisième jour de la naissance**, un **deuxième dosage de la TIR** par prélèvement sanguin sur buvard vers **21 jours de vie** est réalisé. Si le dosage de contrôle confirme une **trypsinémie toujours élevée au jour 21**, le patient sera redirigé dans un CRCM pour effectuer un test de dépistage complémentaire avec le **test de la sueur**. (43)

### 3. Test à la sueur

Il s'agit d'un **diagnostic biologique**. Il s'agit d'un **test rapide simple et non invasif** qui consiste à mesurer la **concentration sudorale en sels c'est-à-dire la concentration en ions chlorures majoritairement et en sodium dans la sueur**. Si la **concentration ionique est augmentée**, c'est un signe d'une potentielle mucoviscidose car l'expression du **canal CFTR** se fait entre autres au niveau cutané et plus précisément au niveau des **glandes sudoripares ou glandes sudorales**. Il permet de **réabsorber les Cl<sup>-</sup> présents dans la sueur** pour les transporter dans l'organisme. Ainsi, si le canal CFTR des glandes sudoripares est **défectueux**, il y aura une **diminution de la réabsorption en Cl<sup>-</sup>** dans l'organisme ce qui engendre alors une **concentration de Cl<sup>-</sup> plus importante dans la sueur**. Les parents peuvent le remarquer quand ils câlinent leur enfant, la mucoviscidose était autrefois surnommée la "**maladie des baisers salés**".

Le test le plus courant consiste à **stimuler la transpiration au niveau de l'avant-bras** ou de la **cuisse** par un **courant électrique de très faible intensité indolore** au travers d'une compresse imprégnée de **pilocarpine** (agent cholinomimétique qui stimule la sudation), ce qui induit une **ionisation transcutanée**. La sueur produite est

recueillie sur du papier filtre absorbant puis analysée. Pour interpréter avec précision les résultats des tests de sueur, un volume suffisant de sueur doit être obtenu.

On considère qu'un test de la sueur est **positif** s'il est **supérieur à 60 mEq/L** (milliéquivalent par litre) à deux reprises, **intermédiaire** s'il est compris entre **40 et 60 mEq/L**, et **négatif ou peu probable** s'il est **inférieur à 40 mEq/L**.

Ce test est **très spécifique de la maladie** donc **si le test est positif, la maladie est déclarée**. C'est pourquoi le test de la sueur reste **l'examen biologique diagnostique de première intention devant tout tableau clinique évocateur de mucoviscidose**. De plus dans le cadre du **dépistage néonatal** (sans nécessairement la présence de symptômes évocateurs de la maladie), il s'agit de **l'examen de confirmation diagnostique de référence**.

Si les résultats du test à la sueur sont dans **la norme intermédiaire**, il sera nécessaire de refaire le **test une seconde fois** pour poser un diagnostic ou établir une surveillance rapprochée.

Si le **test est négatif**, il est conseillé d'effectuer un **suivi régulier** de la maladie chez l'enfant car il y a un risque qu'elle se déclare plus tardivement. (18,44)

### C. Conseil génétique

Le conseil génétique a pour but **d'informer les patients atteints de mucoviscidose ou porteurs sains du gène muté**, ainsi que **les parents et la famille** jusqu'aux cousins, du **risque de transmission d'une mutation associée à la mucoviscidose** et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque. Donner un conseil génétique équivaut à évaluer la **probabilité pour qu'un enfant à naître soit atteint d'une affection qui est déjà survenue** dans la famille ou qui a un **risque plus élevé** d'y survenir du fait du **génotype des parents**. Le conseil génétique apparaît donc concrètement comme la possibilité pour un couple supposé à risque de transmission de **prendre la décision éclairée d'avoir ou de ne pas avoir l'enfant désiré** en connaissant le risque encouru. Une information complète leur sera donnée sur la maladie elle-même et sur le **risque de récurrence à chaque grossesse**. Il offre aussi la possibilité d'avoir ou non recours à un **diagnostic prénatal ou préimplantatoire**.

Le conseil génétique peut être réalisé **avant la conception lorsque l'un des parents ou les deux sont porteurs d'une mutation, durant la grossesse si une anomalie est détectée à l'échographie** (intestin hyperéchogène) ou **après l'accouchement** suite à la détermination du **génotype du nouveau-né**.(45)

Lorsque le **diagnostic de mucoviscidose** est établi, au-delà de la prise en charge de l'enfant en milieu spécialisé, une **prise en charge génétique** s'impose pour **le couple et ses apparentés**.

De plus dans certains cas, le test de **dépistage néonatal** en deux étapes avec la trypsinémie et la détection des mutations du gène CFTR conduit à identifier des **nouveau-nés** simplement **hétérozygotes**. Ces familles sont alors adressées en **consultation de conseil génétique** pour les informer sur le statut **d'hétérozygote asymptomatique** de leur enfant mais aussi pour **vérifier l'origine paternelle ou maternelle de la mutation**. Si les **deux parents sont porteurs** d'une mutation, cela permet de **repérer les couples à risque de 25%** de transmettre la maladie. Ils pourront de ce fait bénéficier d'un **diagnostic prénatal** lors d'une potentielle future grossesse ou d'un **diagnostic préimplantatoire** si le couple a recours à la **procréation médicalement assistée (PMA)**. (18)

En résumé, un **conseil génétique** ainsi qu'un **diagnostic prénatal** doit être proposé aux familles :

- Si un **parent est atteint** donc **homozygote** et le **conjoint est porteur à l'état hétérozygote** d'une mutation pour le gène CFTR : le **risque de transmission** de la mutation est de **50%**.
- Si les **deux parents sont hétérozygotes** c'est-à-dire **porteurs asymptomatiques** d'une mutation du gène CFTR : le **risque de transmission** de la maladie à chaque grossesse est de **25%**.

En plus du diagnostic prénatal, un **diagnostic préimplantatoire** peut être proposé suite au conseil génétique **aux couples à risque de 25%**. Il est réalisé dans le cadre d'une **PMA par FIV**, après une technique **d'ICSI** (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) qui permet d'injecter l'ADN d'un spermatozoïde dans un ovocyte. Ce diagnostic préimplantatoire consiste à réaliser une **analyse génétique des cellules embryonnaires** pour **sélectionner un embryon non malade à planter** dans l'utérus de la future mère. Le diagnostic préimplantatoire est réalisable dans seulement **trois laboratoires en France** (Montpellier, Paris, Strasbourg). Le délai d'attente est long mais les femmes qui ont déjà dû subir plusieurs IMG à la suite de diagnostics prénataux malheureusement positifs sont considérées comme prioritaires.(18)

#### D. Diagnostic clinico-biologique

Comme vu précédemment, le **dépistage néonatal généralisé depuis 2002 conduit au diagnostic dans près de 95% des cas**. Si ce n'est pas le cas, le diagnostic est réalisé plus tardivement grâce à un **test à la sueur**. Une fois le **diagnostic de mucoviscidose** posé, le **médecin évalue le retentissement** de la maladie sur les **différents organes**.

**Le bilan de l'état général et nutritionnel** comporte un **bilan sanguin**, la mesure du **poids**, de la **taille** et de l'**indice de masse corporelle (IMC)** ainsi que la détermination de la **courbe de croissance** chez l'enfant.

**Sur le plan digestif**, une **échographie abdominale**, un **scanner** et éventuellement une **endoscopie œsophagienne** sont nécessaires pour établir un bilan initial. Le médecin s'intéresse aussi à la digestion des **graisses** et l'existence d'éventuelles **carences en vitamines** (A, D, E, K) ou **nutriments** (fer, sodium, chlore). En ce qui concerne le pancréas, les tests de dépistage du **diabète** sont aussi réalisés.

En complément des signes cliniques respiratoires très évocateurs de la maladie, **le bilan respiratoire** comprend une **exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)** effectuée à l'aide d'un **spiromètre**, ainsi qu'une analyse des germes microbiens présents dans les expectorations via la réalisation d'un **examen cytobactériologique des crachats (ECBC)**. Ce diagnostic est complété par des procédures d'imagerie avec **radiographie thoracique** et/ou **scanner thoracique** permettant de déterminer l'étendue des lésions pulmonaires. (44)

### 1. Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) et spirométrie

Les **explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)** sont un ensemble d'examens permettant d'évaluer la **fonction ventilatoire des poumons** et donc la **capacité respiratoire**. L'examen de base des EFR est la **spirométrie**.

La **spirométrie mesure le cycle respiratoire** lorsqu'un individu **inspire et expire par un embout buccal**. Un pince-nez peut également être mis en place pour s'assurer que tout l'air inspiré ou expiré passe par la bouche. Un spiromètre est constitué d'un embout buccal, d'un tube et d'un appareil d'enregistrement. Au départ le patient **respire lentement**, puis il lui est demandé **d'inspirer puis d'expirer au maximum et de façon rapide**. Le volume d'air inspiré ou expiré et la durée de chaque étape sont enregistrés et analysés par l'appareil d'enregistrement qui permet d'obtenir des **courbes débit/volume**. Ces exercices sont répétés deux à trois fois afin de s'assurer de leur reproductibilité.



Figure 13 : La spirométrie (46)

La spirométrie permet d'étudier les **débits ventilatoires en mesurant des volumes** notamment le **volume expiratoire maximal par seconde ou VEMS** c'est-à-dire le **volume maximal que le patient peut expirer en une seconde**. Ce résultat évalue la **sévérité de l'obstruction** et donc de la **dyspnée**.

La spirométrie étudie aussi les **volumes mobilisables** notamment la **capacité vitale (CV)** qui représente la **totalité des volumes mobilisables après une inspiration et une expiration maximale**.

Ces deux résultats permettent de calculer le **coefficient de Tiffeneau** qui correspond au rapport **VEMS/CV**. Il s'agit d'une **valeur prédictive de la gravité de la maladie**. Si le résultat est **inférieur à 70%**, ce coefficient permet d'affirmer un **trouble ventilatoire obstructif**. Dans ce cas, **le VEMS est diminué** par rapport aux valeurs de référence. **Le coefficient de Tiffeneau pour une personne sans atteinte respiratoire est de 80%**.

Ainsi, la **spirométrie** permet de **diagnostiquer une obstruction des bronches** et ainsi diagnostiquer diverses maladies des poumons et des voies respiratoires (asthme, BPCO de façon très fréquente). La spirométrie contribue au **diagnostic** mais aussi au **suivi de l'évolution des maladies respiratoires** car les **modifications du débit d'air bronchique** permettent de suivre la progression de la maladie ainsi que la **réponse au traitement**. **Le traitement est efficace** si on observe une **augmentation de la valeur du VEMS**. (47)

Un autre examen complémentaire de la spirométrie inclus dans les **EFR** est la **pléthysmographie** qui mesure les **volumes pulmonaires** dont le **volume résiduel** c'est-à-dire le **volume d'air restant dans les poumons après une expiration maximale**. La **gazométrie artérielle** qui consiste à **mesurer les gaz du sang** peut aussi être réalisée ainsi que l'**oxymétrie** qui **mesure la saturation en oxygène**. (47)

## 2. L'Examen Cytobactériologique des Crachats (ECBC)

Lors des épisodes **d'exacerbations** en grande partie dues aux **infections broncho-pulmonaires répétées**, il est nécessaire de réaliser des **analyses biologiques** afin **d'identifier la bactérie** responsable et ainsi adapter au mieux le **traitement antibiotique**. La culture de ces prélèvements permet également de faire une **étude mycologique**. Un **examen cytbactériologique des crachats (ECBC)** doit être effectué **tous les 2 à 3 mois** et éventuellement plus souvent en fonction de l'état clinique du patient. On peut soupçonner une infection lorsque les **expectorations ou crachats** sont **nombreux** et que la **toux est plus prononcée** la nuit et au réveil. Les **sécrétions** peuvent devenir **jaunes ou vertes**. De plus, l'enfant peut être **essoufflé** et **fatigué** avec une **perte de l'appétit**.

L'examen cytbactériologique se fait généralement à partir d'un **prélèvement non invasif avec les crachats**. Le **recueil** de l'expectoration se fait le matin à jeun après

rinçage bucco-dentaire à l'eau distillée stérile lors d'un **effort de toux**. Le fait de se rincer la bouche permet de limiter la contamination des sécrétions bronchiques par les bactéries présentes dans la salive. Ce processus peut être aidé par la **kinésithérapie respiratoire** si besoin. Chez les patients qui n'expectorent pas spontanément, l'expectoration peut être provoquée par une nébulisation de solution salée hypertonique.

Le prélèvement peut aussi se faire par **écouvillonnage pharyngé** ou **aspiration naso-pharyngée** chez les **jeunes enfants**. Dans certains cas, un **prélèvement invasif** par **lavage broncho-alvéolaire (LBA)** peut être réalisé sous fibroscopie.

L'**ECBC** permet d'étudier l'**aspect macroscopique** du prélèvement (muqueux, purulent, sanglant) ainsi que l'**aspect microscopique**, ayant pour but d'évaluer le degré de contamination salivaire. Enfin, le prélèvement est mis **en culture** afin d'**identifier les bactéries présentes dans les voies respiratoires**. Dans le cas de la **mucoviscidose**, les **bactéries** les plus souvent retrouvées sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*... Dans certains cas particuliers, l'**exacerbation** peut être due à un champignon *Aspergillus fumigatus*. (48)

### 3. Suivi du patient au Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM)

La mucoviscidose est une **maladie évolutive qui touche différents organes**. L'approche thérapeutique se doit d'être **pluridisciplinaire**. Les **Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)** sont des **structures hospitalières pluridisciplinaires** ouvertes 7jours/7 et 24heures/24, **créés en 2002** pour **coordonner les soins des patients**. Il en existe **47 aujourd'hui en France**. En 2006, les CRCM de Nantes et Lyon ont été labellisés « **Centres de Références** » dans le cadre du premier Plan national Maladies Rares.

Les CRCM ont pour rôle de confirmer et expliquer le **diagnostic** de la mucoviscidose, de réaliser le **bilan initial** pour évaluer le retentissement de la maladie sur les différents organes, de déterminer la **stratégie thérapeutique** adaptée pour chaque patient, notamment avec les nouvelles thérapies protéiques pour lesquelles tous les patients ne sont pas éligibles suivant le **profil génotypique** et selon l'**âge**. Enfin, le rôle indispensable est la **coordination des soins** qui est assurée par une **équipe pluridisciplinaire** : **pédiatre, pneumologue, gastro-entérologue, diabétologue, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistant social**, ainsi que l'**infirmier(e) coordinatrice** qui organise les soins à l'hôpital et à domicile et oriente les patients selon leurs problématiques et leurs besoins.

Le **suivi des patients** est très important avec notamment la mise en place de programme **d'éducation thérapeutique** pour **le patient et la famille** qui fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire. **L'éducation thérapeutique** correspond à une démarche **d'information et d'acquisition de compétences**. Les missions des CRCM sont aussi d'organiser le transfert des patients du centre pédiatrique vers le centre adulte. En France, il existe des **CRCM enfants et adultes ainsi que des centres mixtes**. En parallèle de ces axes d'informations et de soins pour les patients, les CRCM maintiennent un axe de formation continue des membres de l'équipe de soin pluridisciplinaire et une activité de recherche. (49,50)

Au CRCM, le patient bénéficie d'au moins **quatre consultations par an avec le médecin (pédiatre ou pneumologue selon son âge), l'infirmière et le kinésithérapeute**. Au moins **une fois par an**, il rencontre le **diététicien, le psychologue et l'assistant social**. Puis selon l'évolution de la maladie, le patient rencontrera les différents spécialistes. Pour optimiser le bon fonctionnement de cette équipe pluridisciplinaire, deux professionnels de santé jouent un rôle fondamental à savoir le **médecin référent** et le **coordinateur qui est souvent un(e) infirmier(ère)**. Le **médecin référent** lui, assure un suivi et une vision globale de l'état du patient. Il s'agit le plus souvent du **pédiatre pour les enfants (pneumo-pédiatre ou gastro-entérologue pédiatrique)** et le **pneumologue pour les adultes**.

Le **coordinateur** organise les consultations, les hospitalisations ainsi que les soins à domicile avec par exemple les cures intraveineuses de médicaments.

Autour des CRCM qui **coordonnent et centralisent les soins hospitaliers** en un lieu unique, se développent des **réseaux de soins** qui organisent **la continuité et la qualité des soins en dehors de l'hôpital**, à domicile et chez les professionnels libéraux. (50,51)

## Partie II : Les traitements de la mucoviscidose et les conseils associés à l'officine

Le traitement de la mucoviscidose varie en fonction de **l'étendue de la maladie** et des **organes affectés**. Les **traitements symptomatiques** de la maladie agissent sur les **conséquences de la maladie** et concernent majoritairement la **sphère respiratoire** ainsi que la **sphère digestive et nutritionnelle**. Ces traitements permettent aux patients **d'améliorer leur qualité de vie**. Le traitement symptomatique actuel est **vital, complexe et très lourd** car les patients doivent y consacrer beaucoup de temps tous les jours.

### I. Prise en charge respiratoire

#### A. La kinésithérapie respiratoire

**Dès le diagnostic** de mucoviscidose posé et **même en l'absence de signes respiratoires** évidents, la **kinésithérapie respiratoire** fait partie du **traitement de fond de la maladie**. En absence de signes cliniques, la kinésithérapie respiratoire permet le repérage précoce de **l'encombrement bronchique** c'est-à-dire qu'elle permet d'évaluer la **qualité et la quantité des sécrétions bronchiques**. Elle présente un grand intérêt dans la **prévention des surinfections** et elle permet de **ralentir la survenue de conséquences irréversibles**. En effet, la pérennisation des phénomènes locaux d'inflammation et d'infection va entraîner à terme des destructions irréversibles du "squelette" bronchique. La kinésithérapie respiratoire vise à **préserver ou restaurer la fonction pulmonaire** et contribue largement à **l'amélioration de la qualité de vie des patients**.

Dans la mucoviscidose il est indispensable **d'évacuer très régulièrement le mucus épais et visqueux** qui ne peut être évacué naturellement, pour **désobstruer les voies respiratoires** et notamment les **bronches**, on parle alors de **drainage bronchique**. **L'évacuation du mucus** est réalisée par **l'expectoration**. Les exercices de kinésithérapie permettent d'éliminer les sécrétions épaisses et adhérentes aux parois des voies respiratoires en les faisant **remonter dans l'arbre bronchique jusqu'à la bouche** pour qu'elles soient expectorées. Ces exercices permettent concrètement au patient de **mieux respirer**, de **diminuer** les symptômes respiratoires tels que la **toux chronique** mais sont aussi très importants pour **limiter la présence des bactéries** responsables des **infections pulmonaires chroniques**. De plus, la kinésithérapie respiratoire favorise le **maintien de l'élasticité thoracique et de la musculature** et permet de lutter **contre les douleurs ostéo-articulaires**. (52)

La kinésithérapie respiratoire doit être pratiquée **tous les jours, parfois deux fois par jour** selon l'état symptomatique du patient, soit au **cabinet du kinésithérapeute** ou

au **CRCM**, soit à **domicile**. Les patients et les familles des patients apprennent à maîtriser les techniques de kinésithérapie afin d'acquérir une certaine **autonomie**.

Une séance de kinésithérapie respiratoire se déroule en **trois étapes** : la **fluidification éventuelle du mucus**, la **libération des voies aériennes supérieures**, et enfin le **drainage bronchique** qui aboutit à la **toux** et surtout à l'**expectoration**.

Pour la **préparation au drainage bronchique**, la **fluidification du mucus** passe par un **apport de boissons** pour la **réhydratation** ou l'administration de **médicaments mucolytiques** sous forme d'**aérosol** comme la **rhDnase (Pulmozyme®)** et le **sérum salé hypertonique** si nécessaire. Selon la prescription médicale, les **bronchodilatateurs** se prennent aussi **avant la séance de kinésithérapie**. Ces traitements devront être pris 30 à 45 minutes avant la séance de désencombrement. Les kinésithérapeutes participent alors aussi à l'apprentissage de la prise de certains médicaments sous forme d'aérosol prescrits par le médecin.

Ensuite le **désencombrement des voies aériennes supérieures** passe par l'**hygiène des fosses nasales** réalisée par un mouchage aidé par une instillation de **sérum physiologique** qui aide à **fluidifier les sécrétions nasales**.

A la suite de ces étapes de préparation, les techniques de drainage bronchique aboutissent au phénomène de **toux**, qui est le **mécanisme naturel du drainage**. Une fois que les **sécrétions** sont parvenues **dans les grosses bronches ou la trachée** (on l'entend à un fort roulement à l'expiration, ou on le sent aux vibrations dans le thorax sous la main), on peut alors **provoquer la toux** afin de permettre l'**expectoration**.

Il existe différentes **techniques de drainage bronchique** mais en l'absence de consensus sur la technique idéale, le traitement doit être adapté à chaque patient en fonction de son **âge**, de son **atteinte respiratoire**, de son souhait d'**autonomie** et de son **adhésion au traitement**. Ces techniques sont **passives** si elles sont effectuées par le **kinésithérapeute** ou **actives** si elles sont réalisées par le **patient**. Les techniques reconnues efficaces et recommandées sont les techniques de **désencombrement bronchique par modulation du flux expiratoire** à savoir l'**AFE (Augmentation du flux expiratoire)**, le **DA (Drainage Autogène)**, l'**ELPr (Expiration lente prolongée)** et l'**ELTGOL (Expiration lente totale à glotte ouverte en latérocubitus)**. Elles utilisent la **vitesse du souffle lors de l'expiration** pour **expulser les sécrétions** de l'arbre bronchique. L'objectif de ces exercices est d'amener de l'air derrière les sécrétions pour les mobiliser lors de l'expiration en faisant **varier les volumes et la force de la respiration**.

Parmi les techniques précédemment citées, les plus utilisées sont l'**augmentation du flux expiratoire (AFE)** et le **drainage autogène (DA)**. L'objectif de l'**AFE** est de trouver le **débit optimal** pour **mobiliser les sécrétions** des parois bronchiques en **modulant l'effort d'expiration**. Le kinésithérapeute apprend au patient à ajuster cet effort d'expiration forcée en analysant la **modification du bruit expiratoire**. Celui-ci témoigne du décollement des sécrétions des parois bronchiques et de leur progression

dans l'arbre aérien. Il n'est pas possible de mettre en place un protocole applicable à tous pour cette technique car il s'agit d'une **adaptation permanente** d'un patient à l'autre et d'un jour à l'autre.

En ce qui concerne le **DA**, l'objectif est de transporter les sécrétions des petites bronches périphériques vers la trachée par des **expirations dosées à volume fractionné avec des vitesses suffisantes** afin que les sécrétions soient évacuées. A la différence de l'AFE, le DA suit un protocole : il y a un temps d'inspiration puis trois temps d'expiration avec différentes modalités. **L'expiration à bas volume** cherche à **décoller le mucus** dans les petites bronches, **l'expiration à volume courant collecte le mucus**, enfin **l'expiration à haut volume** est responsable de son **évacuation** par la bouche. Comme pour la technique précédente, la progression des sécrétions est appréciée par la **perception des bruits** à la bouche et des **vibrations ressenties**. Quel que soit la technique, la mobilisation des sécrétions déclenchent la toux et l'expectoration.

En ce qui concerne les **nourrissons ou les très jeunes enfants** ne pouvant participer activement à l'augmentation du flux expiratoire, le kinésithérapeute accompagne l'expiration avec les **mains sur son thorax et son abdomen** pour faire sortir plus d'air et mobiliser les sécrétions. (52)

En plus de la kinésithérapie respiratoire, la pratique d'une **activité physique adaptée et régulière** (natation, cyclisme, course à pied...) est fortement recommandée. Elle permet de **maintenir la fonction pulmonaire** et également de **mieux drainer les sécrétions** et participe alors au **drainage bronchique**.

## B. Aérosolthérapie

**L'aérosolthérapie** représente une des principales méthodes de traitement des patients atteints de **mucoviscidose** ainsi que d'autres **maladies respiratoires chroniques** (asthme, BPCO) ou oto-rhino-laryngologiques (ORL). Il existe **trois grands types d'aérosols** : les **nébuliseurs**, les **inhalateurs à poudre sèche** et les **aérosols doseurs pressurisés**. **L'aérosolthérapie** permet d'agir **localement sur les voies respiratoires** en faisant parvenir le médicament en quantité importante **directement et rapidement** au plus près de la zone d'action désirée.

**L'aérosol** est la **dispersion en particules très fines d'un liquide ou d'un solide dans un gaz**. Plus la taille des particules en suspension dans le gaz est petite, plus les particules diffusent profondément au niveau de l'arbre respiratoire.

**L'aérosolthérapie**, ou **aérosolthérapie par nébulisation**, consiste à faire **inhaler** à un patient des **médicaments en suspension dans un gaz grâce à un nébuliseur**. Celui-ci permet la **nébulisation** c'est-à-dire la **dispersion d'un liquide en fines gouttelettes**, il s'agit de la transformation à l'**origine de la formation de l'aérosol**.

Parmi les traitements des patients atteints de mucoviscidose, les **nébuliseurs** sont les médicaments **les plus fréquemment** prescrits. Certains médicaments nébulisés sont des **antibiotiques** et des **mucohydriques** pour lesquels l'aérosolthérapie est actuellement la seule technique d'administration de la voie inhalée. D'autres médicaments comme les **bronchodilatateurs** ou les **anti-inflammatoires** existent sous différentes formes d'aérosols pour la voie inhalée mais les nébuliseurs sont les plus intéressants dans cette pathologie car ils apportent une quantité plus importante de médicaments au niveau pulmonaire. Dans le cas de substances non médicamenteuses, il peut s'agir d'**eau** ou de **sérum physiologique** utilisés pour **humidifier les voies respiratoires** ou **fluidifier les sécrétions bronchiques**.

Il existe donc **différents types d'appareils générateurs d'aérosols (nébuliseurs, inhalateurs)** ainsi que **différents types d'interfaces en ce qui concerne les nébuliseurs (embout buccal, masque)** pour inhaler l'aérosol. Le choix est réalisé en fonction de la **pathologie** à traiter et du **médicament** ou de la solution à nébuliser. Le succès du traitement dépend beaucoup de la technique d'inhalation. C'est pourquoi il est très important que ce choix soit **adapté à chaque patient**.

**Les appareils d'aérosolthérapie par nébulisation** sont composés d'un **générateur d'aérosol** relié par un tuyau à un **petit récipient** appelé **nébuliseur** (ou **cuve de nébulisation**) dans lequel on place le **médicament** et d'une **interface** qui est elle-même reliée au nébuliseur. Le générateur d'aérosol produit le brouillard à partir de la solution médicamenteuse ou de la solution de sérum physiologique présente dans le petit récipient. Le **brouillard produit est inhalé par l'intermédiaire d'une interface** qui peut être un **masque bucco-nasal, un embout buccal** ou encore un **embout nasal**. (53,54)



Figure 14 : Aérosolthérapie par nébulisation (55)



Figure 15 : Interfaces de l'aérosolthérapie par nébulisation (56)

Les différents **systèmes de nébulisation** sont les suivants :

- **Les nébuliseurs pneumatiques** sont le plus souvent utilisés pour apporter un médicament **au niveau pulmonaire**. La préparation médicamenteuse est **nébulisée sous l'effet d'un gaz comprimé**. Le médicament est inhalé par l'intermédiaire d'un embout buccal ou d'un masque naso-buccal. Il est possible de réaliser des mélanges de principes actifs dans la cuve de nébulisation avec ce type de nébuliseur.



Figure 16 : Nébuliseur pneumatique (57)

- **Les nébuliseurs électroniques à tamis vibrant (ou à membrane vibrante)** sont également destinés au traitement des **pathologies pulmonaires**. Leur usage est réservé à certains **traitements de longue durée** et particulièrement aux patients atteints de **mucoviscidose** car ils permettent de **réduire considérablement le temps de nébulisation** du médicament comparé aux nébuliseurs pneumatiques et améliore ainsi l'adhérence thérapeutique. La préparation médicamenteuse est nébulisée sous l'effet de **vibrations de haute fréquence** avec un **fort débit** en passant au travers des micro-orifices d'un **tamis**. L'aérosol formé sera inhalé par l'intermédiaire d'un embout buccal le plus souvent.



Figure 17 : Nébuliseur à tamis vibrant (58)

- **Les nébuliseurs ultrasoniques** où la préparation médicamenteuse est **nébulisée sous l'effet d'ultrasons**. Ce sont des **vibrations à haute fréquence d'un quartz** directement au contact de la solution de principe actif à nébuliser. Ils permettent aussi **l'humidification des voies aériennes** par la formation d'un brouillard à partir **d'eau** ou de **sérum physiologique**. Dans le cadre de l'humidification, aucune interface n'est utilisée. (59)



Figure 18 : Nébuliseur ultrasonique (60)

**Les aérosols pneumatiques à fonction sonique et manosonique** sont quant à eux réservés au **traitement ORL pour les sinusites ou les otites**. L'interface associée est spécifique à la zone ciblée. Il s'agit **d'embout nasal** ou **d'embout narinaire**. (53)

Cette technique d'aérosolthérapie est utile pour différentes indications et pour l'administration de différents types de médicaments. Dans le cas de la mucoviscidose, l'aérosolthérapie est utilisée pour **fluidifier les sécrétions bronchiques** avec les **mucolytiques** et les **solutés salés hypertoniques**, favoriser la **dilatation des bronches** avec les **bronchodilatateurs**, traiter les **infections pulmonaires ou ORL** avec **l'antibiothérapie**, instaurer un traitement **anti-inflammatoire** mais aussi **humidifier les voies respiratoires** avec les **solutés salés isotoniques** et ainsi assurer le confort du patient. Certains médicaments doivent être administrés **avant** la séance de **kinésithérapie** comme les **mucolytiques (Pulmozyme® ou sérum salé hypertonique)** et les **bronchodilatateurs à courte durée d'action**, à l'inverse des **antibiotiques** et des **corticoïdes** par voie inhalée qui doivent être administrés **après**.

Une bonne **éducation thérapeutique** à cette technique est indispensable pour assurer une **efficacité maximale du traitement**. Celle-ci se fait en partie avec le kinésithérapeute avant la séance de kinésithérapie, mais aussi au CRCM et à la pharmacie. Pour inhaler les médicaments nébulisés, le patient doit être **assis**, se **tenir droit** et **respirer normalement** à travers l'embouchure du nébuliseur, sans forcer. La technique à employer pour un résultat optimal est d'**inspirer lentement et**

**profondément**, puis **souffler lentement**. Une pince sur le nez peut aider le patient à respirer par la bouche. La **durée** d'une séance de nébulisation est généralement **5 à 10 minutes**, avec un **maximum de 15 minutes**.

Lors de la dispensation des médicaments d'aérosolthérapie ou lors de la location ou de l'achat de l'appareil en officine, en plus d'expliquer le fonctionnement de l'appareil et de la séance, il est important de rappeler au patient que le **contrôle strict de l'hygiène de l'appareil** est indispensable pour **éviter toute contamination infectieuse**. Il est nécessaire de **nettoyer** le matériel à l'eau chaude et au savon et de le **désinfecter** dans de l'eau à ébullition avant la première utilisation et à la fin de chaque séance afin d'éviter toute contamination. Le séchage se fait à l'air libre.

La **tolérance aux traitements inhalés par nébulisation** est **bonne**, mis à part une **bronchoconstriction fréquente** et de façon plus rare, une possible **toux** et une **raucité de la voix**. C'est pourquoi il est nécessaire de réaliser l'administration des **bronchodilatateurs avant** celle des autres médicaments nébulisés. Lorsque plusieurs traitements de la sphère respiratoires différents sont prescrits, il est recommandé de suivre un certain **ordre d'administration des médicaments inhalés** : **bronchodilatateur en premier, mucolytique puis kinésithérapie respiratoire** avec le drainage bronchique, autres médicaments en inhalation si besoin et enfin les **antibiotiques inhalés en dernier**.

Lors de la délivrance des médicaments, on conseille également au patient **d'éviter la prise de mucolytiques le soir** avant de s'installer en position allongée en raison du risque de sensation d'étouffement dû à la surabondance des sécrétions bronchiques.

De plus, après l'inhalation de médicaments à base de **corticoïdes** le patient doit **se rincer la bouche** pour éviter l'apparition de **candidose buccopharyngée (muguet buccal)**.

## 1. Bronchodilatateurs

Un médicament **bronchodilatateur** permet de **dilater les bronches** en relaxant les muscles bronchiques pour augmenter leur diamètre. L'ouverture des bronches permet alors aux patients de **mieux respirer**.

Dans le cadre de la mucoviscidose, les médicaments utilisés sont des **bêta-2-mimétiques ou bêta-2-stimulants** c'est-à-dire des **agonistes sélectifs des récepteurs bêta-2 adrénergiques, à courte durée d'action** avec le **salbutamol (Ventoline®)** ou **longue durée d'action** avec la **terbutaline (Bricanyl®)**.

Ils peuvent être administrés pour différentes raisons dans différentes situations : lors des périodes d'**exacerbations**, l'utilisation des bêta-2-mimétiques de **courte durée d'action** en nébulisation permet une amélioration des paramètres respiratoires

fonctionnels. A l'inverse, l'utilisation des bêta-2-mimétiques de **longue durée d'action** est justifiée en **période stable**.

Une autre situation dans laquelle la nébulisation de bêta-2-mimétiques de **courte durée d'action** est réalisée est **avant** la séance de **kinésithérapie** car cela **améliore le drainage bronchique**. (48)

Les  $\beta$ 2-mimétiques à **courte et longue durées d'action** sont aussi fréquemment utilisés **préalablement à la nébulisation d'une substance** provoquant une **bronchoconstriction**. En règle générale, il est recommandé d'administrer **les bronchodilatateurs en premier** lors des séances de nébulisation. (61)

#### a. Salbutamol (Ventoline®)

La **Ventoline®** en solution pour inhalation par nébuliseur est dosée à **2,5 et 5 mg/2,5 ml**. La posologie est de **5 à 10 mg par nébulisation chez l'adulte** et **50 à 150  $\mu$ g/kg par nébulisation chez l'enfant et le nourrisson**. La **posologie initiale** de salbutamol recommandée par inhalation est de 2,5 mg, **soit 1 unidose de Ventoline 2,5 mg**. Cette posologie peut être augmentée à 5 mg, **soit 1 unidose de Ventoline 5 mg**. (62)

#### b. Terbutaline (Bricanyl®)

Le **Bricanyl®** en solution pour inhalation par nébuliseur est dosé à **5 mg/2 ml**. La posologie est de **5 mg à 10 mg soit 1 à 2 doses de 2 ml par nébulisation chez l'adulte** et **0,1 à 0,2 mg/kg par nébulisation chez l'enfant et le nourrisson**. (63)

#### c. l'Ipratropium (Atrovent®)

Une autre famille thérapeutique de médicaments **bronchodilatateurs** peut être utilisée dans la mucoviscidose. Il s'agit des **anti-cholinergiques inhalés** c'est-à-dire des **antagonistes muscariniques**. Le médicament indiqué par voie nébulisée est **l'ipratropium (Atrovent®)**.

L'**Atrovent®** en solution pour inhalation par nébuliseur pour **adulte** est dosé à **0,5 mg par unidose de 1 ml ou 2ml**. Chez l'adulte, la posologie usuelle est de **0,5 mg par nébulisation** soit une dose unitaire de 1 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 5 ml. La solution pour **enfant** est dosée à **0,25 mg par unidose de 1 ml ou 2ml**. Chez l'enfant, la dose usuelle est de **0,25 mg par nébulisation** soit une dose unitaire de 1 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 4 ml. (64)

Ces **trois bronchodilatateurs** peuvent être administrés par **tout type de nébuliseurs**. La prescription est réservée à certains **spécialistes en pneumologie ou en pédiatrie**.

De la même façon que pour les autres traitements administrés par nébulisation, un bronchospasme peut survenir suite à l'administration des médicaments par cette voie. Dans ce cas, un autre bronchodilatateur à action rapide par voie inhalée doit être immédiatement instauré.

## 2. Médicaments mucolytiques

Un médicament **mucolytique** est un médicament qui **fluidifie les sécrétions bronchiques**. L'objectif de la prise en charge respiratoire par ces traitements est de **diminuer la viscosité du mucus afin de l'éliminer** au maximum et ainsi **désobstruer les voies respiratoires**. Cela permet **d'améliorer la clairance mucociliaire et les fonctions pulmonaires** et ainsi **diminuer l'incidence des infections pulmonaires**.

Ces traitements sont administrés par **nébulisation**, il s'agit de la **dornase alfa (Pulmozyme®)** ou de **sérum salé hypertonique (Mucoclear®, Nebusal®)**.

### a. Dornase alfa ou RhDNase (Pulmozyme®)

La **dornase alfa ou RhDNase (Pulmozyme®)** est une **désoxyribonucléase recombinante humaine** obtenue par **génie génétique**, similaire à l'enzyme humaine qui hydrolyse l'ADN extracellulaire. La RhDNase réduit la viscosité des sécrétions bronchiques en **fragmentant l'ADN du mucus**. Elle est indiquée dans le traitement de **l'encombrement bronchique** chez les **patients âgés de plus de 5 ans atteints de mucoviscidose**, dont la capacité vitale (CV) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue.

La posologie est **une ampoule de 2500 U (unité) correspondant à 2,5 mg pour 2,5 ml de dornase alfa** en nébulisation **par jour**. Cette posologie peut être **augmentée à deux nébulisations par jour chez les patients âgés de plus de 21 ans**.

La nébulisation doit être réalisée avec un **appareil à nébulisation pneumatique exclusivement**. Les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pas compatibles car ils dégradent le produit. La **dispensation** de ce médicament en **pharmacie de ville** nécessite une **prescription initiale hospitalière (PIH) semestrielle**. Le **renouvellement** est possible par **tout médecin** pendant ces six mois. (65)

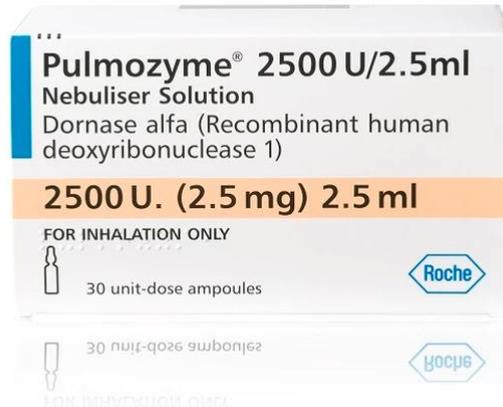


Figure 19 : Conditionnement de Pulmozyme® (66)

b. NaCl hypertonique (MucoClear® 3 ou 6%, Nebusal® 7%)

Les différentes spécialités de solutions de **chlorure de sodium NaCl hypertonique (MucoClear® 3 ou 6%, Nebusal® 7%)** sont indiquées en traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients **atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans**, en cas **d'échec ou en complément du traitement par Pulmozyme®**, **une à deux fois par jour au maximum par un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant.** (67)

La nébulisation de solutions salines hypertoniques (3 à 7%) exerce un **effet osmotique** sur les voies aériennes provoquant un **influx hydrique en direction de la surface épithéliale**. De cette façon, ces solutions mobilisent les sécrétions bronchiques. (61)

L'utilisation des mucolytiques par voie nébulisée peut provoquer un **bronchospasme** car la fluidification rapide des sécrétions peut entraîner leur accumulation. Pour pallier ce potentiel effet indésirable, ils sont administrés **en association avec un bronchodilatateur**.

D'autres médicaments **mucolytiques** pris **par voie orale** sous forme de sirop ou de sachets à diluer peuvent aussi être administrés chez les **enfants à partir de 2 ans** tels que **l'acétylcystéine (Fluimucil®, Mucomyst®, Exomuc®)**.

### 3. Corticoïdes

Les **corticoïdes** sont des **anti-inflammatoires stéroïdiens**, ils sont administrés par **voie inhalée sous forme de nébulisation** dans la mucoviscidose.

La présence d'un **asthme associé** à la mucoviscidose est une indication à l'usage des **corticoïdes inhalés**. C'est **l'inflammation chronique locale** au niveau des

**bronches** présente dans la mucoviscidose qui peut déclencher la **contraction des muscles lisses** des parois bronchiques entraînant des spasmes comme dans l'asthme. Non seulement le calibre des bronches est diminué par l'obstruction liée à la présence de mucus mais en plus le **diamètre est réduit par le bronchospasme**. Ainsi, l'air a du mal à pénétrer normalement jusqu'aux poumons pour permettre les échanges gazeux. Les corticoïdes sont alors indiqués pour **réduire l'inflammation pulmonaire**. (52)

Les corticoïdes inhalés utilisés dans la mucoviscidose sont le **budénoside (Pulmicort®)** et le **béclométhasone (Beclospin®)**.

#### a. Budénoside (Pulmicort®)

**Pulmicort®** en suspension pour inhalation par nébuliseur est dosé à **0,5 mg/2 ml** et **1 mg/2 ml**. Chez **l'adulte**, la posologie est de **0,5 mg à 4 mg par jour** soit 1 ampoule de 0,5 mg à 4 ampoules de 1 mg pour nébulisation par jour. Chez **l'enfant**, la posologie recommandée est de **0,25 ou 0,5 mg à 2 mg par jour** soit une demi-ampoule de 0,5 mg à 2 ampoules de 1 mg par jour. Que ce soit pour les enfants ou les adultes, les administrations sont habituellement **réparties en deux séances de nébulisation par jour**. (68)

La **dose initiale** sera déterminée en fonction de la **sévérité** et de la **fréquence** des symptômes avant traitement et sera ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. En ce qui concerne les corticoïdes, il est important de toujours rechercher la **posologie minimale efficace**.

#### b. Béclométhasone (Beclospin®)

**Beclospin®** en suspension pour inhalation par nébuliseur est dosé à **400 µg/1 ml** et **800 µg/2 ml**. La posologie recommandée pour les **adultes et adolescents** à partir de 12 ans est de **800 à 1 600 microgrammes deux fois par jour**, soit 2 à 4 récipients unidoses à nébuliser en deux séances. Pour les **enfants** jusqu'à 11 ans, la posologie est de **400 à 800 microgrammes deux fois par jour**, soit 1 à 2 récipients unidoses à nébuliser en deux séances. (69)

Ces médicaments corticoïdes sont inhalés à l'aide d'un **nébuliseur pneumatique ou à tamis**. Les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pas compatibles. La prescription n'est pas restreinte, **tout prescripteur** peut décider d'instaurer un traitement par corticoïde par voie inhalée en nébulisation.

La forme inhalée des corticoïdes permet de réduire les effets indésirables systémiques. En revanche, il faut tout de même faire attention à leur utilisation car ces

médicaments, même **d'action locale**, ne sont pas dénués d'effets secondaires. Les principaux effets indésirables reconnus avec la prise de corticoïdes par voie inhalée sont le risque de **candidose buccopharyngée** et la **dysphonie** ou la **raucité de la voix**. C'est pourquoi chaque patient utilisant un embout buccal lors de sa séance de nébulisation doit **se rincer la bouche** avec de l'eau après chaque séance de nébulisation pour **limiter le risque de candidose oropharyngée** ou **d'enrouement** lié à l'utilisation de ce médicament.

En dehors de ces médicaments anti-inflammatoires inhalés, les **corticoïdes par voie orale** peuvent aussi être utilisés dans le cadre d'une **exacerbation de la mucoviscidose due à une infection**. La corticothérapie par voie orale est indiquée dans ce cas seulement s'il n'y a **pas d'amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotiques de 14 jours**. 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 notamment sur **l'équilibre glycémique** et la **croissance** entre autres. (48)

A noter qu'un **autre anti-inflammatoire per os**, cette fois ci de la classe des **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** est utilisé dans le cadre de la mucoviscidose. C'est **l'ibuprofène** qui peut être administré au cas par cas seulement, à cause de ses effets indésirables tels que les **troubles digestifs**, les **troubles rénaux** ou encore les **troubles hématologiques**.

#### 4. Antibiotiques inhalés

Les principaux antibiotiques administrés par inhalation sont la **tobramycine (Tobi®** sous forme **nébulisée**, **Tobi Podhaler®** sous forme **d'inhalateur de poudre sèche**), la **colistine (Colimycine®** sous forme **nébulisée**, **Colobreathe®** sous forme **d'inhalateur** de poudre sèche), la **prodrogue de la colistine** à savoir la **colistiméthate sodique (Tadim®** sous forme de **poudre pour solution** pour inhalation par **nébuliseur**) et **l'aztréonam (Cayston®** sous forme **nébulisée**). Ils sont indiqués en **traitement d'entretien des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (PA)** chez les patients atteints de mucoviscidose. Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée par nébulisation avec la **tobramycine** ou la **colistine** en traitement systématique programmé de **l'infection bronchique chronique à PA dans la mucoviscidose** est confirmé. L'intérêt de ce traitement d'entretien est de délivrer directement les antibiotiques localement au niveau du site de l'infection endobronchique, cela permet d'atteindre une **concentration localement élevée** en **réduisant la toxicité systémique**.

## a. Tobramycine (TOBI®)

**TOBI®** est une solution pour inhalation par nébuliseur dosée à **300 mg par ampoule de 5ml**. La **tobramycine** est un **antibiotique** de la famille des **aminosides**. Il s'agit du médicament de **première intention** pour le traitement au long cours des **infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* (PA)** chez les patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus**. La tobramycine inhalée a démontré son efficacité de part une **amélioration des fonctions pulmonaires avec une augmentation du VEMS**, une **réduction de la charge bactérienne** et une **diminution du nombre d'hospitalisations**. (61)

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant à **partir de 6 ans** est d'une ampoule de **300 mg de tobramycine deux fois par jour pendant 28 jours**, en respectant un **intervalle de prise** entre deux doses de **12 heures**. Il faut rester vigilant à ne jamais renouveler une prise avant **6 heures au minimum**. Il est recommandé de maintenir des cycles de **28 jours de traitement actif suivis d'une interruption de 28 jours sans TOBI®**. L'administration par intermittence un mois sur deux permet d'éviter au maximum le développement de résistances. Le dosage n'a pas à être ajusté en fonction du poids. (70)

L'administration de TOBI® se fait par l'intermédiaire d'un **nébuliseur pneumatique**. Il s'agit d'un médicament soumis à **PIH semestrielle**, par la suite le **renouvellement** est possible par **tout médecin** pendant ces 6 mois. (71)

Comme pour les autres médicaments, l'administration de la tobramycine nébulisée est susceptible de provoquer un **bronchospasme**. C'est pourquoi il est conseillé d'administrer la première dose de TOBI® sous surveillance avec utilisation d'un **bronchodilatateur avant la nébulisation**. Les autres effets indésirables relevés chez certains patients sont une **dysphonie** avec enrouement et des **acouphènes transitoires**. (70)



Figure 20 : Conditionnement de TOBI® (70)

## b. Colistine (Colimycine®)

La **Colimycine®** existe sous forme de poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur, elle est dosée à **1 MUI (million d'unité internationale)** pour une **ampoule de 3ml**. La **colistine** est un **antibiotique** de la famille des **polymyxines**. Cet antibiotique administré par nébulisation est indiqué dans le cadre des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment pour le traitement précoce de la **primo-colonisation à PA** en **relais d'une cure d'antibiotiques** administrés par **voie intra-veineuse (voie IV)** ; ou encore pour le **traitement des infections pulmonaires chroniques** dues à **PA**.(72)

En **prolongement d'une cure antibiotique intraveineuse** ou encore **en association** avec la **ciprofloxacine (Ciflox®) per os**, la colistine permet **d'éradiquer PA pendant plus de deux ans chez 80% des patients** traités. Elle permet une amélioration des symptômes pulmonaires et **une stabilisation du VEMS**. L'intérêt principal de la colistine comparativement aux autres antibiotiques inhalés réside dans **l'extrême rareté de bactéries PA résistantes à la colistine**, ainsi que **l'absence d'induction de résistances** sous ce traitement. (61)

La posologie usuelle chez **l'adulte et chez l'enfant** est de **1 à 6 MUI par jour, en une à trois prises**. La posologie dépend de l'âge du patient. En ce qui concerne les **adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans**, la dose recommandée est de **1-2 MUI deux à trois fois par jour (maximum 6 MUI / jour)**. Pour les **enfants de moins de 2 ans**, la dose est de **0,5-1 MUI deux fois par jour (maximum 2 MUI / jour)**. (73)

La colistine peut être utilisée **au long cours à une dose d'1 MUI deux fois par jour, en alternance mensuelle avec la tobramycine**, ou en **monothérapie** lorsque le **PA est résistant à la tobramycine**.

Ce médicament s'administre avec un **nébuliseur pneumatique** et le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose, c'est pourquoi sa délivrance nécessite une **PIH semestrielle**. Le **renouvellement** peut être réalisé par **tout médecin**, sur présentation de l'ordonnance du médecin hospitalier datant de moins de 6 mois.

Comme pour les autres médicaments, il subsiste un risque de bronchospasme suite à la nébulisation de l'antibiotique.



Figure 21 : Conditionnement de Colimycine® (74)

Que ce soit pour Tobi® ou pour la Colimycine® qui représente une alternative thérapeutique à Tobi® dans le cadre du traitement de l'infection pulmonaire chronique à PA, le traitement par l'un ou l'autre de ces médicaments doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

#### c. Aztréonam (Cayston®)

En cas de détérioration de l'état du patient, il est nécessaire de densifier le traitement antibiotique avec un **traitement anti-pseudomonal additionnel**. Cayston® représente un moyen thérapeutique supplémentaire, généralement pour des patients **pré-traités par TOBI®**.

L'**aztréonam** est un **antibiotique** de la famille des **bêta-lactamines** et plus précisément des **monobactams**. Après reconstitution de la poudre à l'aide du solvant, la solution pour inhalation par nébuliseur Cayston® contient **75 mg d'aztréonam**. Cayston® est indiqué dans le traitement des **infections pulmonaires chroniques à PA** chez les patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus**. La dose recommandée chez l'adulte est de **75 mg trois fois par jour pendant 28 jours**. Les doses doivent être prises à **4 heures d'intervalle au moins**. Cayston® peut être pris en **cycles répétés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement**.(75)

Cayston est le seul antibiotique par voie inhalée pouvant être **exclusivement** administré par un **nébuliseur à tamis vibrant**. Il s'agit d'un médicament soumis à **PIH semestrielle**, avec **renouvellement non restreint**.

Le bronchospasme peut se produire comme avec les autres traitements par nébuliseur. On rappelle systématiquement aux patients d'administrer le bronchodilatateur avant la prise d'un autre médicament par voie nébulisée.



Figure 22 : Conditionnement de Cayston® (75)

## C. Prise en charge anti-infectieuse

### 1. Prévention et vaccination

La **vaccination** est un moyen efficace pour la **prévention des infections** et doit être utilisée chez les patients atteints de mucoviscidose en particulier pour la prévention des **infections respiratoires et des hépatites virales**. Il est très important que chaque personne atteinte de mucoviscidose soit à jour dans ses vaccinations. Les recommandations vaccinales chez les patients atteints de mucoviscidose comportent, en plus des **vaccins du calendrier vaccinal**, des recommandations particulières concernant les vaccinations contre la **grippe saisonnière** à partir de 6 mois et la **covid** à réaliser chaque année, les **hépatites A et B** et la **varicelle**. (76)

**L'entourage des malades** est une source potentielle de transmission d'agents infectieux donc il est fortement recommandé de vérifier les vaccinations de l'entourage, en portant une attention particulière à la **vaccination anti-coqueluche**. Il est recommandé aussi à l'entourage d'effectuer les vaccinations annuelles de la **grippe** et de la **covid**.

Un médicament récemment mis sur le marché est aussi recommandé chez **tous les nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois** en général pour leur **première saison de circulation du virus respiratoire syncytial (VRS)** mais il l'est d'autant plus chez les nourrissons à risque d'infections graves comme ceux atteints de mucoviscidose. Ces derniers sont plus vulnérables en cas de bronchiolite. Il s'agit du **nirsévimab (Beyfortus®)**, un traitement par **anticorps monoclonal** en **une seule injection intramusculaire**, indiqué dans la **prévention des bronchiolites à VRS**. Il s'agit d'un médicament permettant une **immunisation passive**, à différencier d'un vaccin. L'injection est à réaliser **au début de la saison épidémique** et il confère alors une **durée de protection d'au moins 5 mois** qui permet de couvrir le nourrisson durant la durée de l'épidémie annuelle de bronchiolite. (77)

Pour les nouveau-nés et nourrissons **les plus vulnérables** dont ceux présentant une maladie pulmonaire chronique telle que la **mucoviscidose**, cette prophylaxie doit être **étendue aux nourrissons âgés de moins de 12 mois** en début d'épidémie. (78)

Une autre mesure préventive qui a une grande importance tout au long de la vie du patient pour **réduire le risque d'infections** ou prévenir les complications infectieuses est **l'hygiène** régulière et rigoureuse du patient. Tout au long de son parcours de soin, on rappelle au patient de se **laver les mains** à l'eau et au savon régulièrement et **d'éviter le contact** avec les personnes souffrant d'une maladie contagieuse mais aussi avec les autres patients atteints de mucoviscidose présentant une infection, afin d'éviter tout risque d'infections croisées. De plus, le **port du masque** est nécessaire en prévention des maladies respiratoires virales transmises par les gouttelettes respiratoires et aérosols. Ces mesures doivent aussi être respectées par l'entourage du patient pour éviter les risques de transmission d'une maladie.

## 2. Antibiothérapie

La majorité des **exacerbations** dans la mucoviscidose sont dues à des **infections pulmonaires**. Ces **infections** des voies respiratoires représentent la **première cause d'hospitalisation** chez les patients atteints de mucoviscidose. **L'exacerbation** est la survenue d'un **épisode aigu de détérioration clinique sur un état stable**. Il n'existe pas de consensus concernant les critères cliniques définissant la détérioration de l'état de santé, ils sont nombreux et variables selon les centres. De plus, ils sont à adapter en fonction de l'âge et du degré de sévérité de la maladie. Cependant certains critères sont plus fréquemment retenus dans la littérature : **majoration de la toux, augmentation de l'expectoration** (volume et purulence), **altération de la fonction respiratoire (VEMS, CV), diminution de la tolérance à l'effort** ou du niveau d'activité physique, **perte de poids ou diminution de l'appétit**. En cas d'absence de critères cliniques, **l'augmentation de la charge bactérienne** (en **UFC (Unité Formant Colonie) / ml**) d'un prélèvement à l'autre dans le cadre du suivi systématique peut également être considérée comme une exacerbation. (79)

C'est la détection de **germes à l'examen cyto bactériologique des crachats ou ECBC** qui justifie la **prescription d'antibiotiques**. Certaines **exacerbations pulmonaires** peuvent être traitées **à domicile** avec des **antibiotiques par voie orale systémique** ou par **voie inhalée** (sous forme de **nébulisation** ou sous forme de **poudre sèche à inhaler**). L'administration d'**antibiotiques par voie nébulisée** dans la mucoviscidose répond à un double objectif : obtenir des **concentrations élevées dans les voies aériennes** au niveau du site de l'infection et **limiter les concentrations systémiques** donc la **toxicité** pour les classes à marge thérapeutique étroite. Mais si les symptômes persistent ou s'aggravent, une **hospitalisation** est nécessaire pour l'administration d'antibiotiques par **voie intraveineuse (IV)**. (31)

L'antibiothérapie doit être **précoce** et administrée à **doses élevées**. Le **rythme, la durée, le choix des antibiotiques** seront adaptés en fonction des **germes isolés à l'ECBC**, de leur **sensibilité aux antibiotiques** identifiée grâce aux résultats de l'**antibiogramme** ainsi que de la **gravité** et de la **localisation** de l'infection.

Les premières bactéries à coloniser l'arbre bronchique dans la mucoviscidose sont ***Staphylococcus aureus*** et ***Haemophilus influenzae***.

Le ***Staphylococcus aureus*** ou **staphylocoque doré** est généralement traité par **voie orale pendant 15 jours**. Le traitement recommandé en **première intention est une bêta-lactamine per os, associée ou non à l'acide fusidique par voie locale**.

Si les résultats de l'antibiogramme indiquent que la **souche est sensible à la méticilline**, on parle de ***Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM)** et si le patient n'est pas allergique à la pénicilline, on administre alors un **médicament apparenté à la méticilline**, comme la **cloxacilline par voie orale en première intention**. Si la voie orale ne suffit pas, on administre par **voie parentérale l'oxacilline en voie IV ou la cloxacilline par voie intramusculaire (IM) ou IV**.

Le staphylocoque le plus résistant et donc le plus difficile à traiter est le ***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)**. Celui-ci est majoritairement retrouvé à l'ECBC lors d'une **infection nosocomiale** c'est-à-dire lorsque l'infection est **acquise dans un établissement de soins de santé** comme à l'hôpital. Les **SARM** sont des souches de bactéries **résistantes à pratiquement toutes les bêta-lactamines**. La bithérapie **pristinamycine-rifampicine par voie IV** est recommandée en **première intention** dans le cas des **infections à SARM**. (48) Les alternatives thérapeutiques comprennent également les antibiotiques de la famille des **glycopeptides** avec notamment la **vancomycine**. De plus, une autre alternative thérapeutique intéressante chez les patients réfractaires aux traitements classiques est le **linézolide**, un antibiotique de la famille des **oxazolidinones**.

Certaines souches de SARM sont aussi responsables **d'infections communautaires** qui sont des **infections acquises en dehors du milieu hospitalier**. Les souches de **SARM communautaires** sont généralement sensibles à d'autres antibiotiques, tels que le **triméthoprim/sulfaméthoxazole = Cotrimoxazole (Bactrim®)**, la **clindamycine, la minocycline ou la doxycycline**, pris par **voie orale**. (80)

En ce qui concerne les infections à ***Haemophilus influenzae***, elles sont traitées par **amoxicilline voir amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®)**, ou par **céphalosporines** en cas d'allergie aux pénicillines. Le traitement est administré par **voie orale** sur une durée pouvant aller **jusqu'à 10 jours**. Pour les **infections graves**, on a recours à des antibiotiques de la famille des **céphalosporines** ou des **fluoroquinolones**. (81)

L'autre germe qui colonise très fréquemment les voies respiratoires un peu plus tard est ***Pseudomonas aeruginosa* (PA)** appelé aussi **bacille pyocyanique**. L'infection par cette bactérie apparaît en moyenne **vers l'âge de 8 à 10 ans**. PA étant une **bactérie opportuniste**, elle profite de la défaillance des mécanismes de défense de l'hôte due à la maladie et à l'environnement favorable avec l'excès de mucus pour se développer. Elle marque souvent un tournant dans l'histoire de la maladie avec une **aggravation de la maladie**. Les **infections chroniques à PA** sont responsables de nombreux **décès** chez les patients atteints de mucoviscidose. Mais son éradication grâce à une antibiothérapie active peut être observée pendant de nombreux mois ou années. **L'antibiothérapie dirigée contre PA** représente un progrès majeur dans le traitement de la mucoviscidose. En effet, une **prise en charge efficace de la primo-colonisation** et de l'infection est associée à une **amélioration significative du pronostic**. La **primo-colonisation** 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 par la formation d'un **biofilm** qui **diminue** considérablement **l'efficacité bactéricide des antibiotiques**, en particulier celle des **aminosides**. (48)

Le **traitement de la primo-infection** est choisi selon les **symptômes et l'âge** du patient. De plus, la réalisation d'un **antibiogramme** est **indispensable** à cause des **nombreuses résistances** de cette bactérie aux antibiotiques. Les antibiotiques disponibles sont utilisés soit seuls, soit en association, par voie orale, IV ou inhalée à des **doses élevées**. Le **traitement précoce et intensif de la primo-infection** permet de **retarder le passage à la chronicité**, stade à partir duquel **l'éradication de PA** est **très difficile voire impossible**. (48)

Le traitement d'une **primo-colonisation à PA** nécessite **l'association par voie IV d'une bêta-lactamine anti-pyocyanique et d'un aminoside** choisi en fonction des résultats de l'antibiogramme, pendant **au moins 14 jours (14 à 21 jours)**. Les **bêta-lactamines** sont prescrites en **3 à 4 injections quotidiennes** ou en **perfusion continue pour la ceftazidime**. En ce qui concerne les **aminosides**, le plus utilisé est la **tobramycine** en **dose unique journalière**. (48)

Cette **bithérapie IV** peut être suivie ou non d'un **cycle d'antibiotiques inhalés**. Le traitement se fait alors par **nébulisation seule d'antibiotiques** ou **nébulisation associée à la ciprofloxacine par voie orale en cas de souches multirésistantes**. Concernant les **antibiotiques** administrés **par nébulisation**, il s'agit de la **tobramycine (Tobi®)** ou de la **colistine (Colimycine®)**. À la suite de la bithérapie d'antibiotiques par voie IV, ces **aérosols de colistine** peuvent être administrés pendant **3 à 6 mois**. (79,82)

**L'efficacité de l'antibiothérapie** de la **primo-infection** est contrôlée de façon rapprochée, si possible **mensuellement**, par un **ECBC**. Une **nouvelle cure IV** est indiquée en cas de **cultures positives**. (48)

La **colonisation chronique de l'arbre bronchique par PA** est définie par la détection d'au moins **3 cultures positives consécutives à au moins un mois d'intervalle sur une période de 6 mois**. L'**infection chronique**, elle, représente le stade de la maladie où malgré un traitement bien conduit, le **bacille pyocyanique** est retrouvé dans **plus de 50% des prélèvements en 12 mois**. Le traitement de l'**infection chronique au bacille pyocyanique** passe par un **traitement antibiotique** ayant pour but de **diminuer l'inoculum bactérien** (quantité de bactéries), de **réduire le nombre d'exacerbations à PA** et de **ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire**. (82)

L'**antibiothérapie de l'infection chronique** est réalisée soit **lors des exacerbations**, soit de manière **systématique tous les trois mois** afin de diminuer le nombre d'exacerbations infectieuses. La stratégie antibiotique dépend du **stade** et de la **gravité de l'infection** et doit être **adaptée à chaque patient** en fonction de son **âge**, ses **symptômes** et des données bactériologiques à savoir l'**antibiogramme** et l'**efficacité des traitements antérieurs**.

Lors des **exacerbations**, le traitement est constitué le plus souvent d'une **bithérapie** associant une **bêta-lactamine anti-pyocyanique** à un **aminoside par voie IV pendant 14 jours**. En cas de **souches multirésistantes**, une **trithérapie** associant la **ciprofloxacine per os** aux traitements IV peut être utilisée. Une autre alternative thérapeutique concernant les antibiotiques administrés par **voie IV** est la **colistine**.(72)

En ce qui concerne le **traitement systématique programmé de l'infection chronique**, appelé **traitement d'entretien**, c'est l'**antibiothérapie par voie inhalée** qui est recommandée en **première intention**. Les **antibiotiques inhalés par cure de 28 jours** sont la **tobramycine (Tobi®, Tobi Podhaler®)** ou l'**aztréonam lysine (Cayston®)**.

La **prise continue d'azithromycine**, un antibiotique de la famille des **macrolides**, **trois fois par semaine par voie orale** peut aider à contrôler l'infection à **PA** en **diminuant le nombre d'exacerbations** et en **réduisant l'inflammation des voies aériennes** par son action anti-inflammatoire.

Les **cures systématiques trimestrielles par voie IV** gardent une place dans la stratégie thérapeutique en cas de **difficultés d'observance du traitement inhalé** ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées pour lesquels des signes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire peuvent être observés lors du traitement par aérosolthérapie. Une autre alternative thérapeutique possible est la prise de **ciprofloxacine par voie orale en intercure des traitements par voie IV**.(83)

Quel que soit le traitement, l'**antibiothérapie au long cours** doit être surveillée étroitement, compte tenu des problèmes **d'induction de résistance**, du risque de **néphrotoxicité et d'ototoxicité des aminosides** et du risque fréquent **d'allergies aux bêta-lactamines**.

## D. Oxygénothérapie

**L'oxygénothérapie** est un **traitement médical** inclus dans le protocole de soins des personnes atteintes de **maladies pulmonaires chroniques**. Elle est indiquée en cas **d'insuffisance respiratoire chronique sévère voir terminale** dans la **mucoviscidose**. L'oxygénothérapie, appelée aussi **oxygénothérapie normobare**, consiste à **apporter de l'oxygène supplémentaire aux poumons par les voies respiratoires** en cas de **diminution des capacités pulmonaires**, lorsque le **taux d'oxygène dans le sang est trop faible**. Le traitement par oxygénothérapie peut se dérouler en **milieu hospitalier ou à domicile**. Le taux d'oxygène dans le sang est mesuré au travers de la **saturation de l'hémoglobine en oxygène**, soit via un **oxymètre de pouls**, on parle de **saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>)**, soit par **prélèvement de sang artériel** et on parle alors de **saturation en oxygène dans le sang artériel (SaO<sub>2</sub>)**.

Il existe différents types d'oxygénothérapie. Certaines personnes souffrant d'insuffisance respiratoire n'ont besoin d'une **oxygénothérapie** que sur une **courte période**, lors d'une exacerbation. D'autres personnes, chez qui le taux d'oxygène dans le sang est constamment bas, en cas **d'insuffisance respiratoire chronique sévère voir terminale**, nécessitent une oxygénothérapie en permanence. Dans ce cas-là d'insuffisance respiratoire chronique souvent retrouvée chez les patients atteints de mucoviscidose, on administre alors une **oxygénothérapie à long terme (OLT)**. Elle se caractérise par l'administration prolongée d'air enrichi en oxygène **plus de 15 heures par jour**. (84) Dans ce contexte d'insuffisance respiratoire chronique, l'oxygénothérapie à long terme (ou oxygénothérapie de longue durée) est indiquée chez les patients qui ont une **pression partielle de l'oxygène (PaO<sub>2</sub>) < 60 mmHg** (millimètre de Mercure). La **PaO<sub>2</sub>** correspond à la **quantité d'oxygène véhiculé par le sang artériel** jusqu'aux organes.

L'oxygénothérapie à long terme peut **réduire la dyspnée** et **améliorer la tolérance à l'effort** ainsi que la **qualité du sommeil**. Ce traitement **améliore alors la qualité et l'espérance de vie** des personnes atteintes de mucoviscidose.(85)

## E. Transplantation pulmonaire

La destruction progressive des poumons conduit à **l'insuffisance respiratoire chronique** qui est la **principale cause de décès** des patients atteints de mucoviscidose. La **transplantation pulmonaire** est réalisée en **derniers recours** pour les patients en **insuffisance respiratoire terminale**. La transplantation pulmonaire est encore aujourd'hui la seule alternative pour prolonger la vie de patients atteints de mucoviscidose dont **l'état respiratoire s'est irrémédiablement dégradé**. Les bénéfices de la greffe concernent **l'espérance de vie** et la **qualité de vie**.

Le type de greffe effectué est généralement une **greffe cœur-poumon** ou une **double greffe pulmonaire**. D'après les données **2018** du Registre Français de la Mucoviscidose, **886 patients atteints de mucoviscidose** vivaient avec un organe greffé, essentiellement suite à une **greffe bi-pulmonaire**. (86)

Parfois une **greffe multiviscérale** est nécessaire, avec notamment une **greffe hépatique et/ou rénale**.

L'indication de la transplantation pulmonaire est discutée en cas **d'insuffisance respiratoire sévère** quand le patient présente au moins un des critères suivants: une **chute du VEMS <30%** et/ou une **baisse rapide du VEMS** malgré un traitement médical optimisé, des **exacerbations fréquentes** et /ou une dépendance accrue aux **cures d'antibiotiques intraveineuses**, des **hémoptysies** à répétition ou massives non contrôlées par les embolisations artérielles bronchiques, des **pneumothorax** à répétition ou compliqués, une **hospitalisation en unité de soins intensifs** pour exacerbation, une **dépendance de l'oxygène** et/ou de la ventilation non invasive.(87)

Les patients transplantés doivent prendre des **médicaments immunosuppresseurs à vie** pour **éviter un rejet aigu ou chronique de l'organe transplanté**, ainsi que des **antibiotiques** et souvent des **antifongiques** et des **antiviraux** en **prophylaxie anti-infectieuse**. Suite à la greffe, les patients sont toujours autant à **risque d'infections**. Cette vulnérabilité s'explique par l'**immunodépression** induite par les médicaments immunosuppresseurs.

Les vaccins recommandés pour les patients et leur entourage restent les mêmes mais les **vaccins vivants atténués** sont **contre-indiqués** chez les **patients immunodéficients** à savoir le vaccin contre la **tuberculose (BCG)**, le vaccin contre la **rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR)**, la **varicelle, le zona** et la **fièvre jaune**.

## II. Prise en charge digestive et nutritionnelle

La **digestion** est un mode de **transformation mécanique et chimique** que subissent les **aliments** dans le tube digestif, ils sont transformés en **nutriments assimilables** ou non par l'organisme. Dans l'organisme d'une personne en bonne santé, la **digestion** implique l'action de la **bile, produite par le foie**, et des **enzymes, produites par le pancréas**. Les **nutriments** qui proviennent des aliments sont alors **absorbés dans l'intestin** et couvrent alors les **besoins énergétiques**. Les aliments qui ne sont pas digérés, sont évacués dans les selles.

En revanche, chez la majorité des personnes atteintes de **mucoviscidose**, les **canaux du pancréas** sont **obstrués** par le même type de **mucus épais et visqueux** qui est présent dans les poumons. Cela implique que si le pancréas arrive à produire les **enzymes digestives**, elles ne **peuvent pas entrer dans l'intestin grêle** et les aliments ne sont pas bien digérés. (88)

Afin de traiter les **symptômes digestifs** qui sont fréquents dans la mucoviscidose, les patients se voient prescrire des traitements **anti-inflammatoires**, des **extraits pancréatiques** pour faciliter la digestion, des **vitamines** et une **supplémentation calorique** pour pallier la malnutrition et l'insuffisance de croissance.

### A. Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine

L'**insuffisance pancréatique exocrine** est la conséquence de l'insuffisante sécrétion des **sucs pancréatiques** contenant les **enzymes digestives** par les **glandes exocrines**. C'est pourquoi **80 à 90% des patients atteints de mucoviscidose** se voient **supplémenter** avec des **analogues des sécrétions pancréatiques**, à savoir les **enzymes pancréatiques**, pour **faciliter la digestion** des aliments. Les enzymes pancréatiques sont au nombre de trois : la **lipase** digère les **graisses**, la **protéase** les **protéines** et l'**amylase** les **sucre complexes** comme l'**amidon**.

Cet apport **d'enzymes pancréatiques de substitution** permet **d'améliorer la digestion** en **remplaçant les enzymes défaillantes du pancréas**. Ce traitement **substitutif** a pour but d'obtenir une **absorption intestinale des graisses et des protéines** la plus proche possible de la normale et **d'éviter ainsi les problèmes de malnutrition** qui sont la conséquence des dysfonctionnements au niveau digestif dans la mucoviscidose.

Les extraits pancréatiques commercialisés existent à **différentes concentrations**. Le nombre indiqué correspond à **la quantité de l'activité enzymatique de la lipase** dans le produit, **l'activité enzymatique** était mesurée en **U ou unités**. La **quantité d'enzymes nécessaire** n'est pas la même pour chaque patient, elle varie selon **l'âge**,

le **poids** ainsi que la **quantité de graisses dans les aliments** consommés. Ces substituts enzymatiques sont prescrits par le **médecin ou le diététicien du CRCM.**(88)

La mise sur le marché **d'enzymes pancréatiques (EP)** protégées de l'inactivation par l'acidité gastrique grâce à un **enrobage gastro-résistant** dont le délitement s'effectue à des pH supérieurs à 5,5 ou 6, a représenté un progrès décisif dans la prise en charge digestive et nutritionnelle de la mucoviscidose. Ces médicaments se présentent sous forme de **gélules composées de micro-granules**. Pour les **enfants** ne parvenant pas encore à avaler les gélules, il faut ouvrir les gélules et leur donner le contenu à la cuillère **sans écraser ni croquer les micro-granules**. En ce qui concerne les **nourrissons**, il est possible de **mélanger les micro-granules** avec de la compote ou de la purée dans une cuillère. Que ce soit pour les nourrissons, les enfants ou les adultes, on conseille de prendre ces médicaments **au début ou pendant le repas.**(39) Les **EP pris au cours du repas** permettent aux **aliments ingérés** en même temps et notamment aux **graisses d'être mieux digérés**.

Les **médicaments** à base de ces extraits pancréatiques indiqués dans **l'insuffisance pancréatique exocrine** de l'adulte et de l'enfant au cours de la mucoviscidose sont **Creon®** et **Eurobiol®**.

**Creon®** est un médicament sous forme de **gélule gastro-résistante à base de pancréatine**, une substance extraite du suc pancréatique. Il existe **différents dosages** de Creon® (**5000, 10 000, 25 000, 35 000 U**) contenant **différentes quantités de lipase** ce qui permet d'adapter plus précisément la dose. La **lipase** est l'une des **enzymes constitutives de la pancréatine**.

La **posologie est individuelle**, elle est adaptée pour chaque patient en fonction de l'âge, du poids et de la quantité de graisse contenue dans l'alimentation ainsi que de l'état digestif du patient, c'est-à-dire du nombre de selles et de la stéatorrhée. La **posologie initiale** recommandée chez le **nourrisson** est de **5000 U de lipase pour 120 ml de lait**, chez l'enfant de **moins de 4 ans** elle est de **1000 U lipase par kg et par repas**, et **à partir de 4 ans** elle est de **500 U lipase par kg et par repas**. Elle est **augmentée progressivement** lors de la mise en route du traitement pour éviter tout risque de constipation grave qui est un signe de surdosage. Creon® doit être administré en **deux ou trois prises quotidiennes, au cours des repas ou des collations.** (89)

**Eurobiol®** est une **poudre de pancréas d'origine porcine** qui contient des **enzymes** qui sont habituellement produites par le pancréas. Il existe aussi sous **différents dosages (2500, 12 500, 25 000, 40 000 U)**.

La **posologie est individuelle** et **augmentée progressivement** de la même façon que pour Creon®. La posologie maximale est de **10 000 U de lipase/kg/jour** chez

**l'enfant et de 250 000 U de lipase/jour chez l'adulte.** Eurobiol® doit être administré en **deux ou trois prises quotidiennes, au cours des repas.** (90)

En pratique clinique, il faut surveiller la bonne réponse et la bonne tolérance du patient aux EP. On s'assure du **maintien d'un bon état nutritionnel** et de l'absence de **douleurs abdominales** et/ou de **diarrhées graisseuses (stéatorrhées).**

En ce qui concerne **l'insuffisance pancréatique endocrine**, une surveillance et un **contrôle strict de la glycémie** est nécessaire et permet d'ajuster les besoins en **injections d'insuline** en cas de **diabète induit.**

## B. Traitement des troubles intestinaux

L'atteinte intestinale est à l'origine de **symptômes d'occlusion intestinale.** Le traitement varie en fonction de la gravité des symptômes et du **degré d'obstruction intestinale.** On débute habituellement avec une **réhydratation** si nécessaire, associée à des **laxatifs osmotiques par voie orale** contenant du polyéthylène glycol (PEG) type **Movicol®.** En cas de besoin, des **lavements** peuvent être effectués. (39)

**L'iléus méconial** doit être traité immédiatement pour prévenir les complications. Dans la plupart des cas en première intention, des **lavements** sont effectués pour **éliminer le méconium.** Dans les cas graves, une intervention chirurgicale est nécessaire pour éliminer l'obstruction. (30)

En ce qui concerne le traitement du **RGO**, en première intention il faut insister sur les **mesures dites « hygiéno-diététiques » : éviter les repas copieux, ne pas s'allonger après un repas, réduire la consommation d'aliments qui retardent l'évacuation gastrique comme les graisses, réduire l'alcool.** Les médicaments sont utilisés dès que ces mesures s'avèrent insuffisantes. Ils se répartissent en trois groupes : les **pansements gastriques, les prokinétiques et les anti-sécrétoires gastriques.** Les médicaments les plus fréquemment prescrits sont les **anti-acides inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** avec 5 molécules commercialisées : **oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, lansoprazole et rabéprazole.** (91)

## C. Traitement des troubles hépatiques

Le **dépistage annuel de l'atteinte hépatique** est recommandé afin de débiter **précocement un traitement par l'acide ursodésoxycholique** si besoin en cas **d'atteinte hépatique** avant les premiers signes de cirrhose, dans l'espoir de ralentir la progression de la fibrose. Cette surveillance par **bilan biologique** avec **prise de sang** est indispensable pour juger de la **progression de la fibrose vers la cirrhose,**

dépister les **complications** à savoir **l'hypertension portale** et **prévenir une potentielle insuffisance hépatocellulaire**.

L'**acide ursodésoxycholique (AUDC)** est un **médicament** qui existe sous différents dosages soit **250 et 500 mg** et **différentes spécialités (Cholurso®, Delursan®...)**. Il s'agit d'un **acide biliaire naturel** présent en très faible quantité chez l'homme. Il est indiqué en cas de **trouble hépatobiliaire associé à la mucoviscidose** chez le sujet de **6 à 18 ans**.

Il s'agit d'une molécule **cholérétique** c'est-à-dire qui **stimule la sécrétion de bile** et possède une **action anti-inflammatoire et protectrice sur les cellules du foie**. C'est au stade initial du développement de la **fibrose hépatique** que l'effet bénéfique maximal de l'AUDC est attendu. C'est pourquoi un traitement par l'AUDC doit être débuté dès le diagnostic d'atteinte hépatique. Une dose de **20 à 30 mg/kg est recommandée en deux ou trois prises orales par jour pendant le repas**.(92)

En cas d'atteinte plus grave avec **hypertension portale**, la **chirurgie** peut être nécessaire. La **transplantation hépatique** est une option thérapeutique de dernier recours pour les personnes atteintes **d'insuffisance hépatique**. La décision de transplantation hépatique est prise en tenant compte autant de la fonction hépatique et des complications de l'hypertension portale que de la sévérité des manifestations extra-hépatiques de la mucoviscidose, à savoir la fonction respiratoire et l'état nutritionnel. (39)

Par ailleurs, **l'obstruction des canaux biliaires** dans la mucoviscidose peut être à l'origine de **cholécystite** (inflammation de la vésicule biliaire) et peut nécessiter une **ablation chirurgicale de la vésicule biliaire**.

#### D. Prise en charge des carences nutritionnelles

Parmi les patients atteints de mucoviscidose, les personnes atteintes **d'insuffisance pancréatique** sont **incapables de digérer correctement les aliments** et ne peuvent donc pas **absorber les nutriments et vitamines de l'alimentation**, ce qui entraîne une **malabsorption des graisses et des nutriments, voir une malnutrition**. Cette malabsorption est à l'origine d'une **carence en vitamines liposolubles (A, D, E et K) et en acides gras essentiels**. En conséquence, les **enfants** peuvent rencontrer des problèmes **d'insuffisance pondérale** et de **retard de croissance** tandis que les **adultes** sont susceptibles de **perdre du poids** et de souffrir de **malnutrition**. La correction de la malnutrition participe aussi à la prise en charge symptomatique des atteintes hépatiques.

Le patient doit être **pesé** et **l'indice de masse corporelle (IMC)** calculé à chaque consultation. De plus, un **bilan biologique avec prise de sang** est très régulièrement réalisé, **au moins une fois par an** pour réaliser le dosage des **vitamines**

**liposolubles, acides gras essentiels, minéraux** (sodium, calcium) et **oligo-éléments** (fer, zinc, sélénium). (39)

L'alimentation quotidienne pour une personne atteinte de mucoviscidose a pour objectif des **apports énergétiques supérieurs aux apports journaliers recommandés (AJR)** pour l'âge. Des **apports de 120 à 150 % des AJR** sont généralement suffisants pour maintenir un état nutritionnel normal. C'est pourquoi il est recommandé de consommer des **aliments riches en calories et en lipides**. (37)

**La prise en charge nutritionnelle** passe alors par un **régime alimentaire** adapté à chacun, **riche en calories, en matières grasses, en protéines** et en **nutriments** sans oublier l'importance d'une bonne **hydratation**. La quantité d'énergie et de matières grasses nécessaire varie d'une personne à l'autre. Les aliments comme les **noix, les fruits secs, les avocats, les poissons gras, les gâteaux et les biscuits** sont de bonnes sources de calories et matières grasses. **Le fromage, la crème et le beurre** peuvent être ajoutés aux repas. Ils constituent un moyen d'augmenter la teneur en matières grasses et en calories. Toutefois le régime alimentaire doit rester **équilibré et varié**. (93)

Si besoin, le **médecin, l'infirmier(e) et le diététicien(ne)** pourront prescrire des **compléments alimentaires hypercaloriques** pour aider les patients à répondre à leurs besoins énergétiques et nutritionnels. Il est nécessaire de rappeler au patient que ces compléments alimentaires doivent être pris **en plus des repas habituels** et non en substitution de ces derniers.

De plus, une supplémentation est nécessaire avec **l'apport de vitamines liposolubles A, D, E, K** ainsi que **d'électrolytes et oligoéléments**. Pour une absorption optimale, les **suppléments vitaminiques** doivent toujours être **administrés en même temps que les extraits pancréatiques** c'est-à-dire **au cours des repas ou collations**.

Par ailleurs, il faut penser aux **apports permanents hydro-sodés** qui doivent être **augmentés** en cas de fortes **chaleurs, d'activité physique intense ou d'épisodes fébriles** à cause des pertes cutanées. Le risque est une **déshydratation aigue** pour laquelle le traitement repose sur les **solutés de réhydratation orale et le sel**.

Dans les cas très sévères de dénutrition, une alimentation entérale par sonde nasogastrique peut être mise en place.

## Partie III : Les nouveaux traitements de la mucoviscidose: les modulateurs du canal CFTR

### I. Intérêt thérapeutique : la thérapie protéique

Depuis quelques années, les « **nouvelles thérapies** » **ciblées sur les dysfonctions liées à certaines mutations de CFTR** visent le **mécanisme causal** de la maladie. Elles agissent sur le **défaut protéique à l'origine** de la mucoviscidose, à savoir **l'absence ou le mauvais fonctionnement des canaux CFTR à la surface des cellules épithéliales**, notamment les cellules épithéliales de la paroi des **voies aériennes** et constituent les **premiers traitements étiologiques** de la maladie. Ces thérapies ciblées reposent sur la **connaissance du génotype** des patients et soulignent alors l'importance du dépistage néonatal précoce et la **connaissance exhaustive des mutations du gène**, préalable indispensable à la mise en place de ces nouvelles thérapeutiques. Les différentes spécialités médicamenteuses sont choisies **selon le profil génétique** de chaque patient.

Cette nouvelle approche thérapeutique concerne la **thérapie protéique**. Il s'agit de petites molécules agissant **spécifiquement sur la protéine CFTR**, on parle alors de « **modulateurs de la protéine CFTR** » ou « **modulateurs du canal CFTR** ». Les personnes atteintes de mucoviscidose ont soit un **nombre réduit de protéines CFTR**, soit des **protéines CFTR défectueuses**. Lorsqu'une protéine déficiente est tout de même produite, comme c'est le cas pour la mutation F508del, plusieurs altérations peuvent contribuer à sa **dysfonction** : une **malformation** de la protéine c'est-à-dire un **défaut de conformation spatiale** dû à un défaut de repliement entraînant une destruction totale ou partielle des protéines produites par le réticulum endoplasmique, ou encore la **dysrégulation de la fonction du canal** appelée « **défaut de gating** » avec une **inactivation du mécanisme qui permet l'ouverture et la fermeture du canal**. (22)

La thérapie de la protéine vise à **rétablir la quantité et l'activité des protéines CFTR** au niveau des **cellules épithéliales** et notamment à la **surface des épithéliums bronchiques**. Les molécules modulatrices sont susceptibles de **restaurer ou de stimuler la fonction** de la protéine CFTR, qui devient alors suffisante pour **empêcher les anomalies de microenvironnement ionique** menant à un mucus respiratoire anormal qui va stagner, s'infecter et donner lieu à une inflammation chronique. (94)

Ces modulateurs sont de **petites molécules « chaperonnes »** capables de **guider la protéine jusqu'à son insertion dans la membrane** ou de **l'activer**. Ces deux modes d'actions correspondent à **deux principaux types de molécules** :

- Les **correcteurs** sont des molécules capables de **corriger les anomalies de maturation de la protéine CFTR** c'est-à-dire corriger le **mauvais repliement** de la protéine et **l'adressage défectueux** à la membrane. Ces molécules **facilitent** la maturation et le **transport intracellulaire** de la protéine. L'objectif est de **réparer la protéine défectueuse** qui est le produit du gène muté et de la rendre ainsi **disponible au niveau de l'épithélium**. Les correcteurs **augmentent la quantité de protéine CFTR** qui n'était initialement pas présente au niveau de la membrane.
- Dans d'autres cas, la protéine CFTR est bien présente au niveau de l'épithélium mais cette protéine ne montre qu'une activité résiduelle. Les **potentiators, ou activateurs**, sont des molécules qui **stimulent cette activité résiduelle** et rendent alors la protéine **fonctionnelle**. Ils tendent à **potentialiser l'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>** c'est-à-dire **augmenter la fréquence d'ouverture** du canal CFTR pour permettre le passage des ions Cl<sup>-</sup>. Les potentiators **améliorent la fonction de la protéine CFTR** qui était déjà présente au niveau membranaire.  
(95)

**Associés à un potentiator, les correcteurs** permettent alors **d'augmenter la quantité et l'activité des protéines CFTR** présentes au niveau membranaire.

Les principales mutations du gène CFTR appartenant à différentes classes de mutations, elles ont des effets différents sur la protéine CFTR. Cela explique que les **approches thérapeutiques** requises et les **spécialités médicamenteuses** seront **différentes pour chaque patient** selon les **défauts protéiques spécifiques à cibler**. C'est pourquoi on parle aussi de **médecine personnalisée**.

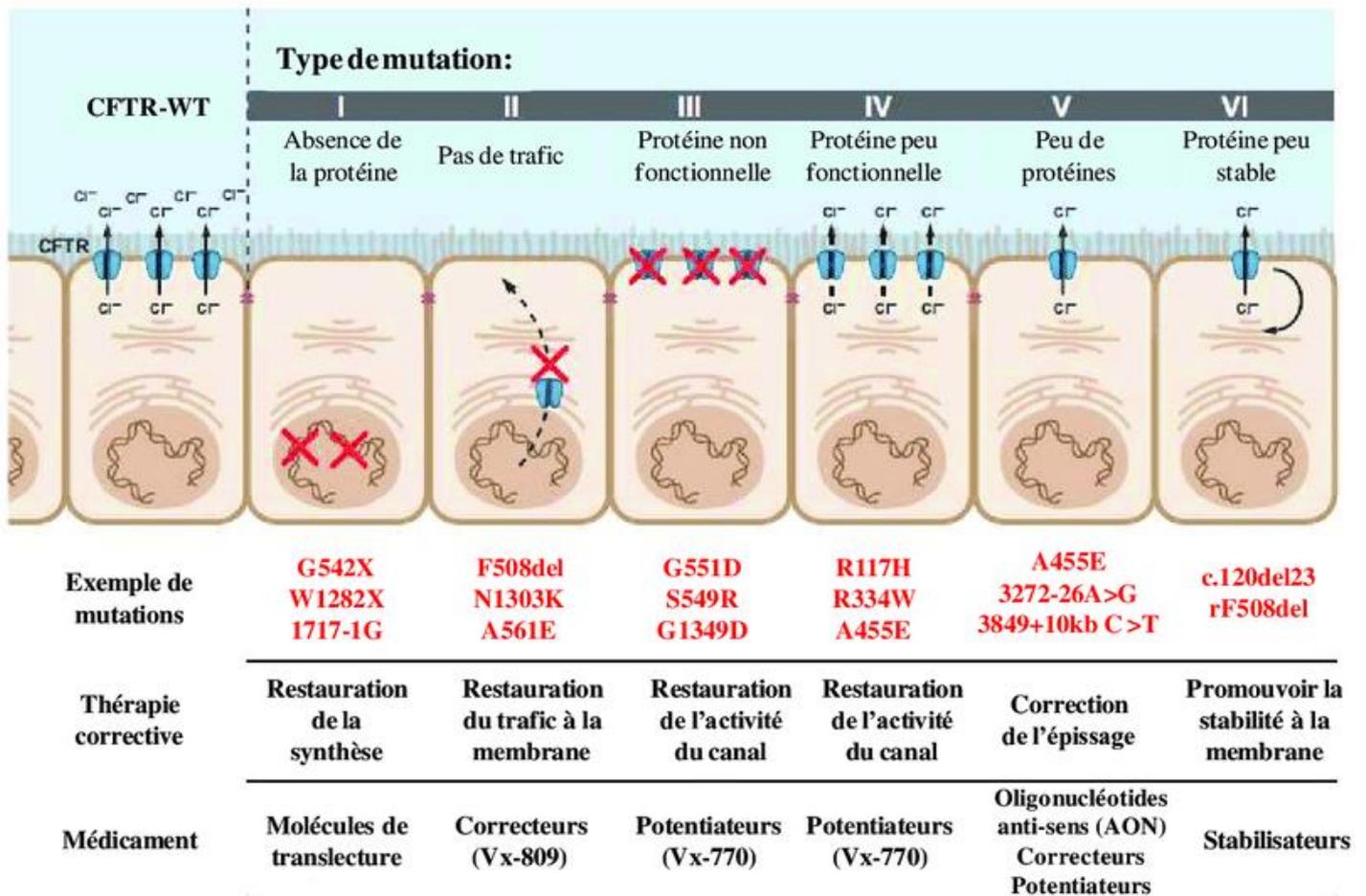


Figure 23 : Classes de mutations du gène CFTR et leurs thérapeutiques associées (96)

Avant l'arrivée de ces **thérapies ciblées**, les traitements proposés étaient uniquement symptomatiques et non **spécifiques du type de mutation** en cause dans la maladie. Ce traitement spécifique cherche à **empêcher** le plus tôt possible les **conséquences cellulaires de l'anomalie génétique**, bien en amont de ce que tente de faire le traitement symptomatique. Il s'agit d'un traitement beaucoup plus **simple et léger** comparé aux traitements symptomatiques actuels et **bien toléré** dans l'ensemble, à proposer **dès le diagnostic** lorsque c'est possible selon l'âge, à des patients aux **poumons indemnes ou encore dans un état stable**. Cela leur permettrait **d'éviter les dommages pulmonaires irréversibles** présents dans la mucoviscidose et cela **allègerait** grandement les contraintes de l'actuel **traitement symptomatique**. Il est important de noter que les patients peuvent être asymptomatiques lors des premières années de vie mais la **dégradation** de leurs **poumons** débute bien **dès la naissance** par une obstruction progressive des petites voies respiratoires. La durée optimale de ce traitement par modulateurs n'est pas encore connue, mais il s'agit probablement d'un **traitement à vie**, comme c'est le cas pour les traitements symptomatiques.

Ainsi, ces thérapies protéiques représentent une véritable **innovation médicale** pour améliorer la **qualité de vie** et le **pronostic** des patients atteints de mucoviscidose, dont de nombreux **jeunes enfants** depuis l'autorisation d'accès à ces médicaments de plus en plus tôt pour certains d'entre eux. Les modulateurs de CFTR doivent être instaurés **au plus jeune âge possible** en vue de **ralentir l'évolution de la maladie, éviter les dommages irréversibles** et ainsi améliorer **l'état clinique** des patients et leur **espérance de vie**.

L'ensemble des spécialités médicamenteuses disposent d'un **Service Médical Rendu ou SMR important** dans leurs indications. Certaines d'entre elles ont bénéficié du **statut de "médicament présumé innovant"** par la **Commission de Transparence (CT)** et ont ainsi été éligibles au **dispositif d'accès précoce** accordé par la **Haute Autorité de Santé (HAS)**. Des **extensions d'Autorisations de Mises sur le Marché (AMM)** autorisées grâce à ce dispositif **d'accès précoce** permet de répondre à **l'urgence thérapeutique** des **jeunes enfants** atteints de mucoviscidose. Cela permet de les traiter dès le plus jeune âge dans le but de freiner l'évolution de la maladie et les comorbidités associées le plus tôt possible.

Les effets bénéfiques des traitements sont évalués au niveau **clinique**, notamment en ce qui concerne la **sphère respiratoire**. Le principal **critère d'efficacité** dans les études cliniques des modulateurs de CFTR repose sur la **mesure du VEMS**, mais aussi le **nombre d'exacerbations respiratoires** ainsi que la **prévalence des infections pulmonaires** et donc la **prise d'antibiotiques**. Sur le long terme, les études démontrent une **augmentation du VEMS** et une **baisse de la prévalence des infections pulmonaires**. La plupart de ces effets sont observés dès les premières semaines de traitement et se maintiennent avec la poursuite du traitement. Les dernières études effectuées sur **Kaftrio®** qui est la dernière thérapie protéique à avoir été commercialisée jusqu'à présent, démontrent une **excellente efficacité sur tous ces critères** avec une amélioration clinique des patients extrêmement rapide, **la fonction respiratoire s'améliorant dès les premiers jours du traitement**. (8)

Concernant la **fonction digestive** qui est également améliorée par ces traitements, le critère d'efficacité lors des **études cliniques** repose sur **l'amélioration de l'IMC avec une prise de poids**.

De plus, les effets bénéfiques des traitements sont évalués au niveau **biologique**. En effet, une **diminution de la concentration sudorale en ions chlorures** est observée au cours du traitement. L'amplitude de la variation de la concentration sudorale de chlorures peut aller jusqu'à une **diminution de 40 à 50 mmol/L**, la valeur normale de ce paramètre étant < 30 mmol/L.

Un **questionnaire d'évaluation** de la **qualité de vie**, le **CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised)** est aussi effectué afin de définir l'efficacité des traitements. Celle-ci est améliorée par la **diminution des symptômes respiratoires** mais aussi

par **l'allégement du temps quotidien consacré aux traitements symptomatiques.**(97) Selon le **Registre français de la mucoviscidose de 2021**, suite à l'arrivée de ces thérapies on observe une **diminution de la prescription des traitements à visée respiratoire** tels que **l'aérosolthérapie, l'oxygénothérapie ou les corticoïdes oraux** ainsi que la réhabilitation respiratoire. Il en est de même pour les **traitements digestifs.** (43)

#### A. Les potentiateurs

Les **potentiateurs, ou activateurs des canaux CFTR** sont de **petites molécules** capables d'interagir avec les protéines CFTR présentes à la membrane et **d'augmenter la probabilité d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>**. Le potentiateur agit en **stabilisant le canal en position ouverte**, ainsi il **prolonge la période** pendant laquelle le canal protéique joue son rôle de **transport des ions Cl<sup>-</sup>**. Ainsi, le potentiateur **augmente la conductance du canal ionique.**

L'objectif de ces molécules est donc **d'augmenter le niveau d'activation des canaux CFTR positionnés à la membrane** mais présentant un **dysfonctionnement et/ou une instabilité** à la suite des **mutations III, IV, V et VI.** (97) En pratique, cette catégorie de molécules utilisée seule est efficace pour **moduler la fonction des protéines** présentant des **mutations de classe III**, en particulier la **mutation G551D.**(9)

Le **suffixe de la Dénomination Commune Internationale (DCI)** de l'ensemble des modulateurs du canal CFTR est « **-caftor** ». Parmi les **potentiateurs**, l'unique molécule présente dans toutes les spécialités est l'**ivacaftor** ou **VX-770.**

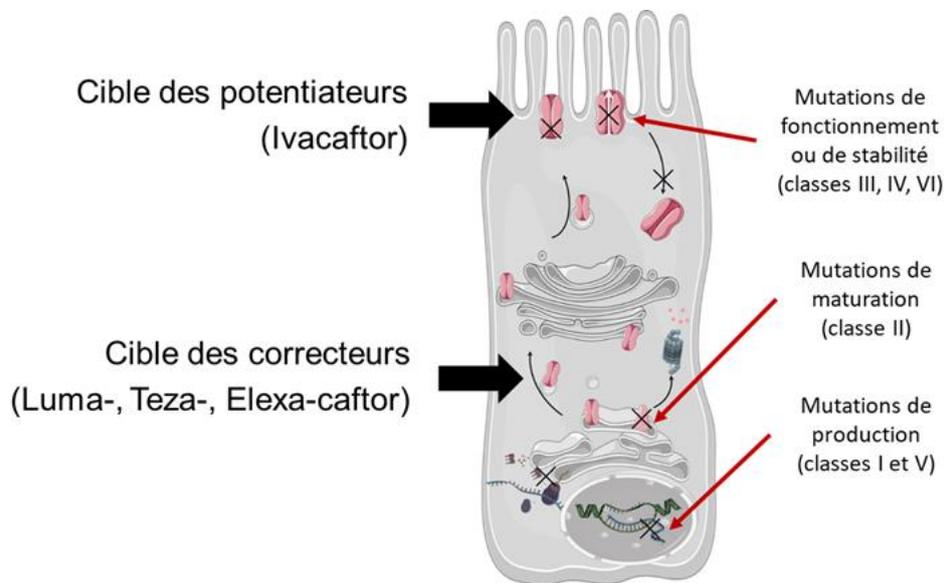
#### B. Les correcteurs

Ce sont de **petites molécules** qui **améliorent la maturation de la protéine CFTR jusqu'à son insertion dans la membrane.** Ce groupe de molécules vise à **corriger les protéines défectueuses** issues des **mutations de classe II** surtout, dont la **mutation F508del**, ainsi que des **mutations de classe V.** L'objectif commun est **d'augmenter le nombre de canaux CFTR au niveau de la membrane.**

Dans la cellule, la protéine transite du réticulum endoplasmique vers la membrane apicale. Au cours de cette migration, elle est soumise à un **contrôle de qualité** qui identifie les **protéines mal repliées.** Si c'est le cas, des protéines chaperonnes les prennent en charge afin qu'elles soient **dégradées dans le protéasome.**

Les correcteurs sont justement des **molécules chaperonnes** qui **se lient à la protéine CFTR immature** pour **corriger ce défaut de maturation** de la protéine. Ils **améliorent le repliement défectueux** des protéines et favorisent alors leur cheminement vers la membrane, ils **corrigent l'adressage défectueux de la protéine à la membrane**. Ainsi les correcteurs **améliorent la stabilité** des protéines afin **d'échapper à la destruction** dans le protéasome et atteindre la surface de la cellule.(9)

Parmi les **correcteurs**, les molécules présentes dans certaines spécialités sont les correcteurs de **première génération lumacaftor** ou **VX-809**, de **deuxième génération tézacaftor** ou **VX-661** et de **troisième génération l'élexacaftor** ou **VX-445**.



Adapté de Pranke I, IGolec A, Hinzpeter A, Edelman A and Sermet-Gaudelus (2019) Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. Front. Pharmacol. 10:121.

Figure 24 : Cibles des modulateurs du canal CFTR (97)

### C. Arsenal thérapeutique

Plusieurs molécules d'intérêt ont été identifiées par **criblage haut débit**. Les premiers essais cliniques testant des molécules ayant montré un **effet correcteur ou potentiateur sur la fonction de CFTR** ont été lancés depuis 2006. Depuis, plusieurs **médicaments** composés **d'associations de plusieurs de ces molécules** sont commercialisés en France et **dispensés en officine**. Il s'agit soit de **monothérapie** avec un **potentiateur seul** soit de **bithérapie** avec un **correcteur et un potentiateur**

soit majoritairement de **trithérapie** avec une **combinaison de correcteurs associés à un activateur de cette protéine**. Ils sont administrés **seuls ou en association** dans des indications définies. Les **quatre médicaments orphelins disponibles en France** ont été développés par le laboratoire américain *Vertex Pharmaceuticals*. La **prescription** et la **surveillance spécifique** de ces traitements relèvent des **CRCM**.

Le premier médicament mis sur le marché est **Kalydeco® (ivacaftor)**, c'est un **potentiateur de la protéine CFTR**. Il a obtenu son **AMM** en France en **2012** et est **disponible en officine depuis 2014**.

Le second médicament de cette classe thérapeutique à avoir été commercialisé en France est **Orkambi®**, il s'agit d'une **bithérapie** associant **un correcteur (lumacaftor) et un potentiateur (ivacaftor)**. Il a obtenu son **AMM** et est disponible en France depuis **2015**, et il peut être **dispensé en officine depuis 2019**.

Le troisième médicament disponible est **Symkevi®**, il s'agit d'une **bithérapie** associant **un correcteur (tezacaftor) et un potentiateur (ivacaftor)**, avec une **AMM** obtenue en **2018** et une **mise sur le marché** en France en **2021**.

Enfin, le dernier médicament commercialisé est **Kaftrio®** avec une **AMM européenne** en **2020**. Il s'agit d'une **trithérapie** associant **deux correcteurs (elexacaftor et tezacaftor) à un potentiateur (ivacaftor)**. Il est **commercialisé en France** et peut être dispensé **en officine** depuis **2021**. Puis en **2022**, ce médicament a obtenu une **extension de l'AMM européenne** pour permettre un accès à des **patients encore plus jeunes**.

La stratégie thérapeutique établie par ces modulateurs protéiques est **dépendante du génotype** de chaque patient, ainsi **tous les patients ne sont pas éligibles à ces nouveaux traitements**. Pour la déterminer et initier un traitement par ces **thérapies ciblées**, la **connaissance exhaustive des mutations du gène** est indispensable.

## 1. Kalydeco®

Les patients éligibles à ce traitement en **monothérapie** sous forme de **comprimés** sont les patients **âgés de 6 ans et plus**, porteurs de l'une des **mutations de défaut de régulation de classe III** du gène CFTR, dont la plus connue est la **mutation G551D**, mais aussi **porteurs d'autres mutations gating** comme les **mutations G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R**. Les **mutations de classe III** sont à l'origine d'une **absence de fonction du canal CFTR**.

En **2022**, la prise en charge des différentes spécialités **Kalydeco®** sous forme de **granulés en sachet** est étendue aux **nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des**

**jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg** atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des **mutations de défaut de régulation de classe III** du gène CFTR précédemment citées.

Ce médicament est aussi indiqué **en association avec Symkevi®** dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants **âgés de 6 ans et plus** atteints de mucoviscidose, **homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une autre mutation du gène à fonction résiduelle** (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G..). La **mutation F508del** est une **mutation de classe II avec absence de trafic intracellulaire du canal CFTR à la membrane.**

Il est aussi indiqué **en association avec Kaftrio®** dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants **âgés de 6 ans et plus** atteints de mucoviscidose, **porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.** (98)

## 2. Orkambi®

Ce médicament concerne les patients **âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del** c'est-à-dire porteurs de **deux mutations F508del**. Cette mutation est caractérisée par **l'absence de protéine CFTR** à la membrane. (99)

Très récemment, le **19 octobre 2023**, la HAS vient d'accorder **l'autorisation d'accès précoce** à la spécialité **Orkambi®** pour les très jeunes patients atteints de mucoviscidose, **âgés de 1 an à moins de 2 ans, homozygotes pour la mutation F508del**. Ainsi, une **cinquantaine de patients** va avoir la possibilité de bénéficier **pour la première fois** d'un modulateur de CFTR.

**L'accès précoce** est un dispositif qui permet à des patients en **impasse thérapeutique** de bénéficier, à **titre exceptionnel et temporaire**, de certains médicaments n'ayant **pas encore d'AMM dans le cadre d'une indication thérapeutique précise en France.** (100) Les conditions nécessaires pour initier une démarche de demande d'accès précoce d'un médicament par le laboratoire fabricant à la HAS sont **l'absence d'un autre traitement modulateur disponible dans cette indication pour cette tranche d'âge** et l'existence d'une **AMM européenne dans l'indication considérée** mais qui n'a **pas encore été admise au remboursement** par l'Assurance Maladie. (101)

### 3. Symkevi®

Ce médicament est indiqué **en association avec Kalydeco® à partir de 6 ans**, chez les patients **homozygotes pour la mutation F508del** ou **hétérozygotes pour la mutation F508del** et **porteurs d'une mutation à fonction résiduelle (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T)**. (102)

### 4. Kaftrio®

**L'association du Kaftrio® au Kalydeco® a obtenu une AMM européenne en août 2020** pour les patients de **12 ans et plus** atteints de mucoviscidose, **porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR**, c'est-à-dire **homozygotes pour la mutation F508del** du gène CFTR ou **hétérozygotes pour la mutation F508del** et **porteurs d'une mutation à fonction minimale**. Cette trithérapie est **commercialisée en France** et peut être **dispensée en officine** depuis **2021**.

Suite à une évaluation positive par la **Commission de la Transparence (CT) de la HAS**, les spécialités pharmaceutiques **Kaftrio®** et **Symkevi® en association avec Kalydeco®** se sont vues octroyées une **amélioration du service médical rendu (ASMR)** respectivement **de niveau II (importante) et III (modérée)** dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les **enfants de plus de 12 ans, les adolescents et les adultes**. Ces ASMR attestent d'un **gain d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance** démontrés dans les essais cliniques par rapport aux autres médicaments existants. C'est suite à ces avis de la HAS que ces spécialités ont pu être **admises au remboursement et accessibles en pharmacie en 2021**.

En **janvier 2022**, une **extension d'AMM** a été accordée à cette spécialité pour le traitement des patients **âgés de 6 ans à 11 ans** atteints de mucoviscidose, **porteurs là aussi d'au moins une mutation F508del**. Pour ne pas retarder l'accès à ce traitement et **en attendant sa prise en charge de droit commun**, la HAS autorise en **mars 2022 l'accès précoce** de cette association de traitements pour cette dernière catégorie d'enfants **âgés de 6 à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale**. Selon les **données 2020 du Registre français de la mucoviscidose**, plus de **200 patients sont éligibles à cet accès précoce**. (103)

En **décembre 2022**, près d'un an après l'extension de l'AMM européenne, une nouvelle étape a été franchie dans le processus d'élargissement de l'accès à **Kaftrio®** avec le **remboursement** de ce médicament et donc sa **commercialisation en France** dans le cadre de **cette indication** pour tous les enfants **âgés de 6 à 11 ans, porteurs d'au-moins une mutation F508del, quelle que soit la deuxième mutation**.(103)

De façon encore plus récente depuis le **1<sup>er</sup> juin 2023**, le **cadre de prescription compassionnelle (CPC)** associant les médicaments **Kaftrio®** et **Kalydeco®** est **actualisé** au niveau de l'**indication** et **étendu** à des patients **plus jeunes** que précédemment. Il s'étend cette fois ci aux patients atteints de mucoviscidose **non porteurs d'une mutation F508del**, **dès l'âge de 6 ans** et **quel que soit le degré de sévérité de la maladie**.

Ce **CPC** permet de **sécuriser la prescription d'un médicament**, en dehors des **indications de son AMM**, pour répondre aux **besoins thérapeutiques spéciaux et urgents non couverts** par d'autres traitements des patients concernés. **L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)** peut encadrer des **CPC** c'est-à-dire des **prescriptions non couvertes par l'AMM**, sous réserve d'un **besoin thérapeutique** et d'une **présomption de rapport bénéfice/risque favorable**, issue de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance. (104)

Par la suite en **septembre 2023**, la **HAS** octroie une **autorisation d'accès précoce pré-AMM** à la spécialité **Kaftrio® en association avec Kalydeco®** pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus**, **non porteurs d'une mutation F508del** du gène CFTR et **porteurs d'une mutation répondeuse à Kaftrio®**, parmi les **177 mutations rares réputées répondeuses** à cette molécule. Selon les **données 2021 du Registre français de la mucoviscidose**, près de **150 patients seraient potentiellement éligibles** grâce à ce dispositif d'accès précoce. La plupart de ces patients en **bénéficiaient déjà grâce au CPC délivré par l'ANSM en juin 2023**. (105,106)

De plus, à la même période, la **HAS** rend un **avis positif pour la mise à disposition via un dispositif d'accès précoce** à la spécialité **Kaftrio® en association avec Kalydeco®** dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose **encore plus jeunes, âgés de 2 ans à moins de 6 ans** et **porteurs d'au moins une mutation F508del** du gène CFTR, **peu importe la nature de la seconde mutation et sans aucun critère de sévérité**. (107) L'extension d'AMM pour les 2-5 ans, déjà validée aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, est en cours d'instruction par **l'Agence européenne du médicament (EMA)**. Selon les **données 2021 du Registre français de la mucoviscidose**, environ **500 enfants de 2 à 5 ans** sont concernés par ce **dispositif d'accès précoce**. (108)

Au total, en **octobre 2023**, on compte environ **5 500 patients de 2 ans et plus** ayant **au moins une mutation F508del** qui peuvent **bénéficier de Kaftrio®**. (109)

Ainsi le **choix d'un médicament** en particulier parmi ces différentes thérapies protéiques repose sur la **nature des mutations du gène CFTR** présentes chez chaque patient mais aussi son **âge**.

Classe d'âge/ Profil génétique	Homozygote F508del	F508del/ fonction résiduelle	F508del/ gating	F508del/ autre mutation	Absence F508del/ avec mutation gating
12 ans et plus	Kaftrio Symkevi Orkambi	Kaftrio Symkevi	Kaftrio Kalydeco	Kaftrio	Kalydeco Kaftrio en accès précoce
6 à 11 ans	Kaftrio Symkevi Orkambi	Kaftrio Symkevi	Kaftrio Kalydeco	Kaftrio	Kalydeco Kaftrio en accès précoce
2 à 5 ans	Orkambi Kaftrio en accès précoce	Kaftrio en accès précoce	Kalydeco Kaftrio en accès précoce	Kaftrio en accès précoce	Kalydeco
Dès 1 an	Orkambi en accès précoce				
4 mois (et > 5 kg) à < 2 ans			Kalydeco		Kalydeco

Tableau 1 : Implication de la génétique et de l'âge dans le choix de la thérapie protéique (110)

Ces traitements et plus particulièrement les plus récents à savoir **Kaftrio®** et **Symkevi®** sont des **traitements innovants** qui révolutionnent la vie des patients. Le médicament avec d'excellents résultats de nos jours est **Kaftrio®**, il constitue une véritable **révolution thérapeutique** pour les patients éligibles **par son efficacité, son action durable** et son **bon profil de tolérance** pour la plupart des patients.

Selon le **Registre français de la mucoviscidose** datant de **2021**, **3 277 patients français** étaient traités par **l'un des quatre modulateurs disponibles, soit 44% des patients atteints de mucoviscidose**. On note que la prise de modulateurs évolue rapidement car suite à la récente commercialisation de la trithérapie, il est intéressant de constater que le nombre de patients traités par **Orkambi®** a considérablement diminué en 2021 (- 59 %) avec un **grand nombre de patients ayant changé de modulateur pour Kaftrio®**. (43)

En **2022**, **4674 patients** atteints de mucoviscidose recevaient un **traitement par modulateurs du canal CFTR en France, soit 61,7% des patients**. Parmi ces patients sous thérapie protéique, **50,7 % des patients** atteints de mucoviscidose ont bénéficié de la **trithérapie protéique Kaftrio®**. (5,43)

## D. Tolérance et surveillance

Les **modulateurs de CFTR** sont généralement **bien tolérés**, certains un peu mieux que d'autres. Un des principaux effets indésirables commun des modulateurs peut être une **atteinte hépatique** avec une **élévation des transaminases**. Celle-ci nécessite une surveillance régulière du **bilan biologique hépatique** avec un **suivi des transaminases et de la bilirubine totale** chez tous les patients **avant l'instauration** du traitement, **tous les trois mois** durant la première année de traitement **puis une fois par an**. Une **surveillance plus fréquente** et une **réduction du dosage** des médicaments doit être envisagée chez les patients ayant des **antécédents d'atteinte hépatique** ou d'augmentation des transaminases. C'est pourquoi ces molécules doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique avancée préexistante (cirrhose, hypertension portale), après évaluation de la balance bénéfiques/risques. A la suite des examens biologiques hépatiques, le **traitement** devra être **arrêté** si le **taux des enzymes hépatiques ALAT (alanine aminotransférase)** ou **ASAT (aspartate aminotransférase)** est **supérieur à 5 fois la valeur de référence** ; ou **supérieur à 3 fois** la valeur normale avec en plus un **taux de bilirubine supérieur à 2 fois la valeur normale**. Dans ce cas, le bilan hépatique est étroitement surveillé jusqu'à la normalisation de celui-ci.

Les autres effets indésirables plus ou moins fréquents peuvent être des **céphalées**, des **troubles digestifs**, des **infections des voies respiratoires supérieures** et des **rashs cutanés**. De plus, des cas **d'opacités du cristallin** non congénitales sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des **enfants et adolescents** recevant des traitements comportant **l'ivacaftor**, celui-ci pouvant de façon non certaine en être la cause. C'est pourquoi un **examen ophtalmologique** est recommandé **avant** la mise sous traitement par modulateurs et **au cours du traitement chez l'enfant** afin **d'éliminer une cataracte**.

Les quatre traitements modulateurs doivent être systématiquement administrés lors d'un **repas riche en graisses comprenant 8g à 10g d'aliments gras** qui **améliore leur absorption** et permet une **exposition systémique plus importante** par rapport à une prise à jeun.

Il est important de préciser aussi aux patients que les **comprimés** sont **enrobés** et doivent être **avalés en entier**. Ils ne doivent **pas être croqués, fractionnés ni écrasés**. En ce qui concerne les **sachets de granulés**, le contenu de chaque sachet doit être **mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide** adapté à l'âge et ingéré immédiatement et en totalité.

En cas **d'oubli d'une prise**, s'il s'est écoulé **moins de 6 heures** depuis l'heure de prise habituelle, la **dose prévue doit être prise** avec un repas ou une collation contenant des graisses. Si un délai de **plus de 6 heures** s'est écoulé, le patient doit

attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Les patients ne doivent **pas prendre de dose double** pour compenser la dose oubliée. Attention cependant aux patients traités par l'association de **Kaftrio® avec Kalydeco®**, s'il y a eu un **oubli de la prise de Kaftrio® le matin** et **plus de 6h** se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise, les patients doivent alors **prendre les deux comprimés de Kaftrio® et ne pas prendre le comprimé de Kalydeco® le soir**. (111)

Il faut aussi être vigilant en ce qui concerne la prise d'autres traitements par le patient car ces molécules étant **métabolisées par les cytochromes CYP3A4 et 3A5** et étant des **substrats de la glycoprotéine P ou Pgp**, les risques **d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique** sont nombreuses.

**L'association** de ces molécules avec des **inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A4** est **déconseillée** car cela pourrait **diminuer leur efficacité ou augmenter leur potentielle toxicité**. De plus, l'administration concomitante avec des aliments ou boissons à base de **pamplemousse ou d'orange amère**, qui contient un ou plusieurs composants **inhibant modérément le CYP3A**, doivent être **évités** pendant le traitement.

**L'ivacaftor** est un **inhibiteur faible du CYP3A4, du CYP2C9 et de la Pgp**, le **lumacaftor** lui est un **inducteur puissant du CYP3A**. Ainsi, les **doses des modulateurs de CFTR** doivent être **réduites** en cas d'administration concomitante avec des **médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A4** comme les **antifongiques azolés**, les **antibiotiques** de la famille des **macrolides**, mais aussi des **inhibiteurs modérés du CYP3A4** ou en cas d'**insuffisance hépatique modérée ou sévère**.

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez la **femme enceinte ou allaitante** ainsi que chez les **patients greffés du poumon, foie et/ou rein** n'est **pas recommandée**. En revanche, si une femme tombe enceinte après la mise en route du traitement, elle ne doit pas arrêter son traitement par modulateur qui est un traitement à vie et qui engendrerait d'importantes dégradations en cas d'arrêt.

En ce qui concerne les **patients transplantés**, les études ont montré une **absence de bénéfice respiratoire** et un **antagonisme d'action entre les modulateurs de CFTR et les médicaments anti-rejets**. Cela peut être évalué avec le médecin au cas par cas selon le rapport bénéfice/risque pour chaque patient. (97)

Selon le **Registre français de la mucoviscidose de 2022**, la surveillance des patients greffés doit être renforcée, notamment pour une meilleure maîtrise de la dysfonction chronique du greffon pulmonaire, car **l'état de santé des patients greffés ne montre que peu d'amélioration voire se détériore**. On observe chez les patients greffés la survenue de **comorbidités** comme le **diabète** présent chez 69 % des personnes ayant subi une transplantation contre 15,9 % chez les patients non greffés, **l'ostéopénie/ostéoporose** (55,3% vs 12,3 %) et les **cancers** (8 % vs 0,5%). (8)

## II. Kalydeco® (Ivacaftor)

### A. Présentation

L'**ivacaftor** a été développé sous la dénomination **VX-770** et présente maintenant **Kalydeco®** comme **nom commercial**. Ce médicament existe sous différentes formes pharmaceutiques et différents dosages. **Kalydeco® (ivacaftor) 25mg, 50mg et 75mg** sont commercialisés sous forme de **granulés en sachet** et **Kalydeco® 75mg et 150 mg** sous forme de **comprimés pelliculés**.



Figure 25 : Conditionnement Kalydeco® granulés sachet 75mg (112)



Figure 26 : Conditionnement Kalydeco® comprimés 150mg (98)

Il s'agit d'un médicament de **liste I** et d'un **médicament d'exception à PIH semestrielle et renouvellement non restreint**. Il est catégorisé comme **médicament d'exception** car il est particulièrement **coûteux** et **d'indications précises**. Pour ouvrir le droit au remboursement, la prescription doit être effectuée sur une **ordonnance spécifique** de médicament d'exception à quatre volets. Le **délai de validité de la prescription initiale hospitalière** est fixé à **6 mois** par l'AMM, délai au terme duquel la prescription initiale devient caduque et ne peut plus être renouvelée sans l'intervention d'un diagnostic dans un établissement de santé. Une **nouvelle ordonnance initiale hospitalière** devra être établie **avant la fin des 6 mois** par un **médecin hospitalier**. Le renouvellement est possible par un médecin de ville, l'ordonnance doit alors comporter l'ensemble des mentions de l'ordonnance initiale. En cas de nécessité, une **modification de la posologie** ou de la durée de traitement est **possible par le médecin de ville**.

Il s'agit d'un médicament **dispensé en officine**. Lors de la délivrance d'un médicament soumis à prescription initiale hospitalière en officine, le pharmacien s'assure de l'habilitation du prescripteur à le prescrire que ce soit la prescription initiale ou la prescription de renouvellement. La **présentation simultanée de l'ordonnance initiale datant de moins de 6 mois** est nécessaire en cas de renouvellement. La spécialité Kalydeco® sous forme de **comprimés** dosée à **150mg** est aussi **disponible à l'hôpital**.

**Kalydeco®** sous forme de **comprimés** est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients **âgés de 6 ans et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation de classe III du gène CFTR** suivantes : **G551D** mais aussi **8 mutations plus rares** à savoir **G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R**.

**Kalydeco®** sous forme de **granulés** est indiqué dans le traitement des **nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg** atteints de mucoviscidose et **porteurs de l'une de ces mêmes mutations de défaut de régulation de classe III** du gène CFTR.

Si le génotype du patient n'est pas connu, un **génotypage** par une méthode fiable et validée devra être réalisé **avant l'initiation du traitement**, afin de confirmer la **présence d'une mutation du gène CFTR entrant dans l'indication**. (113)

Quel que soit l'âge du patient et le dosage du médicament, Kalydeco® doit être administré **deux fois par jour, matin et soir avec un intervalle de prise de 12h**, lors d'un **repas ou d'une collation riche en graisses**. La **posologie** diffère selon l'**âge** et le **poids** du patient.

Age	Poids	Dosage	Dose (toutes les 12h)	
			Matin	Soir
<b>4 mois à &lt; 6 mois</b>	≥ 5 kg	Kalydeco <b>25mg</b> , granulés sachet en	1 sachet	1 sachet
<b>6 mois et plus</b>	≥ 5 kg à < 7 kg	Kalydeco <b>25mg</b> , granulés sachet en	1 sachet	1 sachet
	≥ 7 kg à < 14 kg	Kalydeco <b>50mg</b> , granulés sachet en	1 sachet	1 sachet
	≥ 14 kg à < 25 kg	Kalydeco <b>75mg</b> , granulés sachet en	1 sachet	1 sachet
<b>6 ans et plus</b>	≥ 25 kg	Kalydeco <b>150mg</b> , comprimés	1 comprimé	1 comprimé

Tableau 2 : Posologie Kalydeco® (114)

Comme nous l'avons vu, le contenu de chaque **sachet de granulés** doit être **mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide** adapté à l'âge et ingéré immédiatement et en totalité. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être **à température ambiante ou inférieure**. Si le mélange n'est pas consommé immédiatement, il reste stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai. Les comprimés eux sont **enrobés** et ne doivent **pas être fractionnés ni écrasés**. (114)

## B. Mécanisme d'action

Environ **5 % des mutations** telles que la mutation **G551D** n'affectent ni la production de la protéine CFTR ni son trafic intracellulaire à la surface apicale de la cellule épithéliale, mais elles interfèrent avec **l'ouverture fonctionnelle du canal ionique CFTR**. Il s'agit des **mutations « gating »**. (115)

**L'ivacaftor**, la molécule active de **Kalydeco®**, est un **potentiateur** qui agit **directement sur la protéine CFTR défectueuse présente à la membrane cellulaire** pour **accentuer son activité** et ainsi **améliorer le transport des ions Cl<sup>-</sup>**. L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR dans les **mutations de défaut de régulation spécifiques** impliquées dans la **diminution de la probabilité d'ouverture du canal** par rapport au canal CFTR normal. (114)

Ce potentiateur augmente le flux de Cl<sup>-</sup> en agissant au niveau des **deux nucleotide-binding-domains (NBD) situés à l'extrémité intracellulaire du CFTR**. Ce sont les deux domaines liés au domaine de régulation R qui jouent un rôle clef dans **l'activation du canal**. (22) La **potentialisation de CFTR par l'ivacaftor** serait **dépendante de l'état de phosphorylation du canal**, mais **indépendante de l'ATP** puisque qu'il est efficace sur des protéines dont le site NBD1 est muté, et dans d'autres où le site NBD2 est absent. (116)

Le potentiateur ivacaftor se lie plus précisément à une **fente formée par les hélices alpha transmembranaires 4, 5 et 8 qui stabilise la configuration ouverte du pore ionique**. L'ouverture du canal ionique CFTR nécessite normalement la liaison puis l'hydrolyse de l'ATP. En revanche, l'ivacaftor lui **améliore de manière réversible l'ouverture du canal indépendante de l'ATP** et surmonte ainsi l'ouverture défectueuse dépendante de l'ATP des mutations gating à l'origine de la maladie. L'ivacaftor stabilise alors la configuration ouverte des canaux en **stabilisant les états pré-hydrolytiques**. (117) De cette manière, le potentiateur **augmente la conductance du canal ionique**.

En revanche, le mécanisme exact par lequel l'ivacaftor potentialise l'activité de régulation du canal CFTR normal ou de certaines formes mutées n'est pas totalement connu. Les modulateurs du canal CFTR sont développés en criblant des molécules, on en teste des milliers et on retient celles qui ont un effet fonctionnel bénéfique, sans forcément connaître le mécanisme exact mis en jeu.

### C. Avantages

Lors des études cliniques sur cette molécule, des **essais de phase II et de phase III randomisés en double aveugle contrôlés versus placebo** ont démontré son efficacité chez des **patients âgés de 12 ans et plus porteurs de la mutation G551D**. Les **études de phase III pour les différents modulateurs** ont été réalisées dans l'ensemble sur le même modèle en incluant des patients à **partir de 12 ans** avec un **VEMS entre 40 et 90 %** de la valeur prédite sur une **durée habituelle de 24 à 48 semaines**. Par la suite, des études intégrant des enfants plus jeunes ont été réalisées démontrant aussi un effet positif et une bonne tolérance. (22)

Concernant les résultats d'une **étude randomisée** de 12 mois nommée **STRIVE** menée chez 161 patients porteurs **d'au moins un variant G551D** avec un **âge de 12 ans ou plus** (moyenne d'âge estimée à 26 ans), l'ivacaftor **augmente le VEMS de 10,6 %**, avec une franche augmentation qui survient rapidement dès la fin des deux premières semaines du traitement, en sachant que le **VEMS** constitue le **paramètre clinique d'intérêt principal** pour étudier l'efficacité des modulateurs du canal CFTR.(22) L'ivacaftor **diminue de 55 % les exacerbations pulmonaires et réduit de 48,7 mmol/L la concentration de chlore sudoral**. La **prise de poids** des patients

est en parallèle de **2,7 kg en moyenne**, ce qui a permis une **amélioration de l'IMC** des patients. De plus, on note une **amélioration du score** concernant le **questionnaire CFQ-R** élaboré pour évaluer la **qualité de vie** des patients atteints de mucoviscidose. (9,118)

Une deuxième **étude clinique de phase III** nommée **ENVISION** a été établie chez 52 patients porteurs **d'au moins un variant G551D** et **âgés de 6 à 11 ans** (moyenne d'âge estimé à 9 ans). Après 24 semaines de traitement, on observe une amélioration significative de la valeur théorique du **VEMS** avec une **augmentation de 12,45%**. La **concentration de chlore sudoral** est **réduite de 55,53 mmol/L**. On observe également un **gain de poids de 3,69 kg**. On note aussi une **diminution des symptômes respiratoires** déclarés par le patient avec le **questionnaire CFQ-R**.(118)

Les études STRIVE et ENVISION ont permis de mettre en évidence l'efficacité de Kalydeco® chez les patients de plus de 6 ans porteurs de la mutation G551D. Le Kalydeco®, la forme pelliculée de l'ivacaftor, a été **le premier modulateur** ayant fait ses preuves en clinique.

Au vu de son efficacité chez les patients porteurs de la mutation G551D, son action a été **étendue aux autres mutations impliquées dans la fermeture du canal** comme par exemple les **mutations S549S ou G551S**. L'étude **KONNECTION** est une **étude de phase III** qui démontre l'efficacité de Kalydeco® chez des patients ne présentant pas la mutation G551D mais **d'autres mutations de classe III** à savoir les mutations **G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, G970R et S549R**. L'étude a été menée chez 39 patients de **6 ans ou plus** (moyenne d'âge de 23 ans). Après 8 semaines de traitement, on observe une **amélioration significative** de la valeur théorique du **VEMS** de **10,68%**. (118)

Le **SMR** par **Kalydeco® (ivacaftor)** est **important** dans l'indication de l'AMM.

**Kalydeco®** en **comprimés** apporte une **ASMR importante de niveau II** dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients **âgés de 6 ans et plus** et porteurs de l'une des **mutations de défaut de régulation de classe III du gène CFTR**.

De la même façon, **Kalydeco®** sous sa forme de **granulés en sachet** quel que soit le dosage apporte une **ASMR importante de niveau II** dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les **enfants de 2 ans et plus pesant moins de 25 kg** et porteurs de l'une des **mutations de classe III du gène CFTR**.

La **CT** a évalué la demande d'**extension de prise en charge de Kalydeco® granulés en sachet chez le nourrisson d'au moins 4 mois** en **2021**. Elle attribue à Kalydeco® un **SMR important** et une **ASMR importante** pour cette indication.

**Kalydeco® se place en première intention dans la stratégie thérapeutique chez le nourrisson d'au moins 4 mois et de moins de 6 mois, l'enfant et l'adulte comme traitement de fond de la mucoviscidose qui doit être prescrit d'emblée en présence de l'une des mutations de défaut de régulation de classe III du gène CFTR suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. (113)**

#### D. Inconvénients

Les effets indésirables les plus **fréquemment** observés chez les patients traités par **Kalydeco®** à partir de 2 ans sont : **céphalées, douleur oropharyngée, infections des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, douleur abdominale, rhinopharyngite, diarrhée, sensations vertigineuses, rash cutané et contamination bactérienne de l'expectoration.** De plus, on retrouve une **augmentation des transaminases**, qui est un effet indésirable commun de tous les modulateurs du canal CFTR. (114)

Concernant la **pharmacocinétique** de la molécule, **l'ivacaftor** est un **substrat de forte affinité du CYP3A4 et du CYP3A5.** C'est aussi un **inhibiteur faible du CYP3A et de la protéine P-gp.**

L'administration concomitante d'ivacaftor et **d'inducteurs puissants du CYP3A** n'est **pas recommandée.** A l'inverse, lors de l'administration concomitante **d'inhibiteurs puissants mais aussi modérés du CYP3A,** une **réduction de la posologie de l'ivacaftor** est recommandée afin d'éviter une augmentation des concentrations systémiques de la molécule active.(98)

### III. Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor)

#### A. Présentation

Le **lumacaftor** a été développé comme **VX-809**, son **association** avec la molécule **ivacaftor** se présente maintenant sous le nom commercial **Orkambi®**. Ce médicament existe sous différentes formes pharmaceutiques et différents dosages. **Orkambi® 100/125 (lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg)** est commercialisé sous forme de **comprimés pelliculés** et de **granulés en sachet**. **Orkambi® 150/188** (lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg) est commercialisé uniquement sous forme de **granulés en sachet** et **Orkambi® 200/125** (lumacaftor 200 mg + ivacaftor 125 mg) est commercialisé uniquement sous forme de **comprimés pelliculés**.



Figure 27 : Conditionnement Orkambi® granulés sachet 100/125mg (119)



Figure 28 : Conditionnement Orkambi® comprimés 200/125mg (120)

Il s'agit d'un médicament sur **liste I**, à **PIH semestrielle** et **renouvellement non restreint**. Il s'agit d'un médicament **dispensé en officine**.

Orkambi® a l'**AMM** dans le traitement de la mucoviscidose chez les **enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR**.

Si le génotype du patient n'est pas connu, un **génotypage** par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour **confirmer la présence de la mutation F508del sur les deux allèles** du gène CFTR avant de pouvoir prescrire le médicament.

**Plus de 80%** des patients atteints de mucoviscidose en **France** sont porteurs de la **mutation F508del**. Selon le **Registre français de la mucoviscidose 2020**, **83 % des patients** sont porteurs de la **mutation F508del**, dont **41,3 % sont homozygotes** et **41,4 % sont hétérozygotes composites** c'est-à-dire porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation. (121)

Quel que soit l'âge du patient et le dosage du médicament, Orkambi® doit être administré **deux fois par jour, matin et soir avec un intervalle de prise de 12h**. La posologie diffère selon l'**âge** et le **poids** du patient.

Age	Poids	Dosage	Dose (toutes les 12h)	
			Matin	Soir
1 à < 2 ans (accès précoce)	9 kg à < 14 kg	Orkambi <b>100/125mg</b>	1 sachet	1 sachet
	≥ 14 kg	Orkambi <b>150/188mg</b>		
2 à 5 ans	< 14 kg	Orkambi <b>100/125mg</b>	1 sachet	1 sachet
	≥ 14 kg	Orkambi <b>150/188mg</b>		
6 à < 12 ans		Orkambi <b>100/125mg</b>	2 comprimés	2 comprimés
≥ 12 ans		Orkambi <b>200/125mg</b>	2 comprimés	2 comprimés

Tableau 3 : Posologie Orkambi® (122)

## B. Mécanisme d'action

Le **lumacaftor** est un **correcteur** qui agit **directement sur la protéine CFTR défectueuse** à cause de la **mutation F508del du gène CFTR** pour améliorer sa **maturation et son trafic intracellulaire**. Ainsi, elle permet son **acheminement à la membrane cellulaire et augmente la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire**.

Malgré une augmentation de la quantité de protéines qui migrent à la membrane grâce à l'action d'un **correcteur**, cette molécule **seule ne suffit pas à rétablir la fonction** de CFTR muté. C'est pourquoi le correcteur est utilisé **en association** avec un **potentiateur** afin **d'optimiser l'activité des canaux CFTR**.

**L'ivacaftor potentialise** alors **l'activité de la protéine CFTR** présente à la membrane dans les **mutations F508del du gène CFTR**. Il potentialise la **probabilité d'ouverture ou de régulation du canal CFTR** au niveau de la surface cellulaire. Pour que **l'ivacaftor agisse**, la **protéine CFTR doit être présente à la surface cellulaire**. C'est pourquoi **l'association des deux molécules est nécessaire**, elle permet une **synergie d'action** et entraîne alors une **potentialisation des effets par rapport à chaque substance active seule**. **L'association de lumacaftor et d'ivacaftor** cible la protéine CFTR anormale en **augmentant la quantité de protéines CFTR et leur fonction** à la surface cellulaire.

C'est pourquoi ce **potentiateur**, appelé aussi **activateur**, est présent dans toutes les spécialités médicamenteuses des thérapies protéiques. Il est **nécessaire et complémentaire de sa molécule correctrice**. (123)

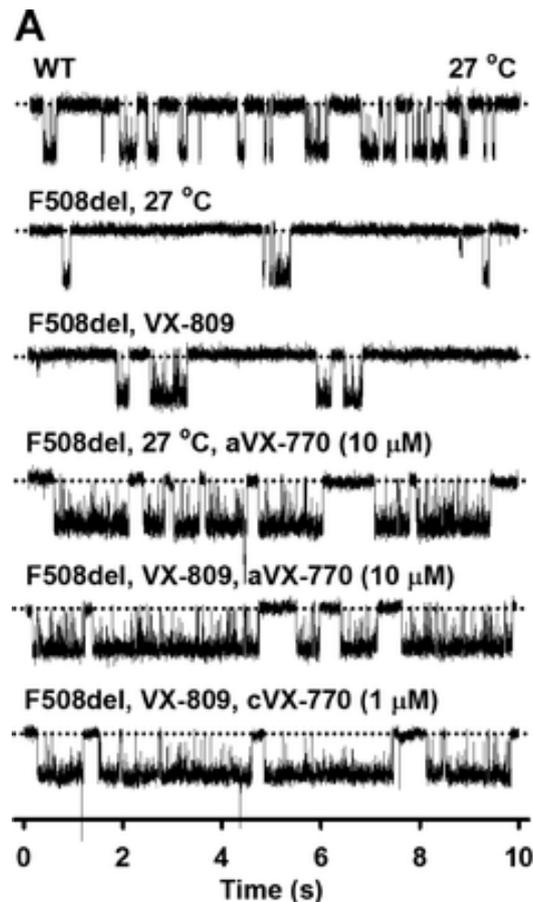


Figure 29 : Potentialisation des canaux  $\text{Cl}^-$  F508del-CFTR par traitement chronique à l'ivacaftor (VX-770) et lumacaftor (VX-809) (124)

Ce graphique illustre les effets observés à la suite d'un traitement par Orkambi®. Il représente la **conductance ionique du canal  $\text{Cl}^-$  CFTR** chez un **patient sain ou Wild Type (WT)** au niveau du premier graphique et chez un **patient malade porteur de la mutation la plus fréquente F508del** au niveau du deuxième graphique. La ligne de base en pointillés représente le moment où le **canal CFTR est à l'état fermé** et les déviations se projetant vers le bas correspondent aux moments où le **canal CFTR passe à l'état ouvert** et permet alors le **transport membranaire du  $\text{Cl}^-$** .

On remarque que chez un patient sain, les déviations sont régulières et correspondent à la conductance du canal CFTR permettant les bons échanges ioniques. Chez un **patient malade porteur de la mutation F508del**, on observe que la **conductance ionique est diminuée**, le **canal ne s'ouvrant que très rarement**.

Lors de l'ajout de la **molécule potentiatrice ivacaftor ou VX-770** sur le quatrième graphique, on observe une **augmentation considérable de la conductance ionique** avec un **canal majoritairement à l'état ouvert**.

Lors de l'**association de l'ivacaftor** et du **lumacaftor** ou **VX-809** sur le cinquième et sixième graphique, l'**augmentation de la conductance ionique** s'explique par l'**augmentation du nombre de canaux fonctionnels** présents à la membrane, potentialisant d'autant plus les échanges ioniques par rapport au potentiateur seul.(124)

En ce qui concerne le mécanisme d'action un peu plus détaillé du correcteur, la molécule correctrice **lumacaftor** agit sur la **stabilisation du repliement** de la protéine via les **domaines transmembranaires MSD1 et 2 (Membrane Spaning Domain)**. Selon des recherches scientifiques, le lumacaftor agirait en **modifiant la conformation du site MSD1**, en se **liant au site intracellulaire NBD1**, donc en améliorant les interactions entre les sites **MSD1, MSD2 et NBD1**. Les **domaines MSD**, aussi appelés **domaines TMD (Transmembrane Domain)**, sont ceux qui **forment le canal au niveau de la membrane**. En améliorant la **stabilité conformationnelle dans le MSD1 ou TMD1**, l'ivacaftor diminue ainsi la dégradation de la protéine CFTR malformée dans le réticulum endoplasmique. (116)

Les mécanismes exacts par lesquels le lumacaftor améliore la maturation et le transport intracellulaire de la protéine CFTR jusqu'à sa migration au niveau membranaire ne sont pas connus.

### C. Avantages

Selon deux **études randomisées de phase III** à savoir **TRAFFIC** (menée chez 559 patients) et **TRANSPORT** (563 patients) qui avaient été réalisées pour évaluer l'efficacité et la toxicité de deux dosages d'Orkambi® chez des patients **âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR**, un bénéfice a été démontré pour les patients. Il se caractérise par une **augmentation du VEMS entre 2,6 et 4 %**, une **augmentation modeste** qui s'observe dès les deux premières semaines de traitement. On note aussi une **amélioration significative en termes de réduction des exacerbations pulmonaires** avec une **diminution de la fréquence des exacerbations respiratoires de 30 à 39%** et une **amélioration** en termes de **gain de poids**. De plus, les **gains sur la qualité de vie** perçus suite à l'initiation du traitement par Orkambi® sont significatifs. (9,22)

Le **SMR** par **Orkambi® (ivacaftor/lumacaftor)** est **important** dans l'indication de l'AMM.

En revanche, l'absence de données de morbi-mortalité, de l'évolution de la colonisation bactérienne pulmonaire et de tolérance à long terme ne permet pas d'évaluer précisément l'intérêt du médicament sur la prise en charge globale de la maladie et de son évolution. C'est pourquoi **Orkambi®** présente une **ASMR mineure**

**de niveau IV** dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les patients **âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del.** (125)

Les **résultats positifs toutefois modestes**, obtenus sur les patients homozygotes pour la mutation F508del, ont conduit les scientifiques à poursuivre les recherches et à **développer de nouveaux correcteurs.**

**Orkambi®** représente un **traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée** aux patients atteints de mucoviscidose **âgés de 2 ans et plus, porteurs homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.**

#### D. Inconvénients

Concernant la **tolérance** du traitement évaluée à la suite des deux **études cliniques de phase III TRAFFIC et TRANSPORT**, les **complications** étaient surtout **respiratoires** avec des cas **d'oppression thoracique**, de **dyspnée**, **bronchospasme** et de **toux**. De ce fait, le traitement était **introduit progressivement**. Ces **effets indésirables respiratoires** ont été plus fréquents en début du traitement. Des **événements respiratoires graves**, pouvant entraîner l'arrêt du traitement, ont été observés plus fréquemment chez les **patients ayant un VEMS < 40 %** de la valeur théorique. L'expérience clinique chez ces patients est limitée et une **surveillance supplémentaire** de ces patients est recommandée en début de traitement.

Au vu de la physiopathologie de la maladie, on sait que les patients atteints de mucoviscidose peuvent présenter des anomalies de la fonction hépatique avec éventuellement une **atteinte hépatique avancée**. Une détérioration de la fonction hépatique a été rapportée chez des patients traités par Orkambi® et présentant une atteinte hépatique avancée. Des **cas de décompensation hépatique**, y compris **d'insuffisance hépatique** d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une **cirrhose préexistante avec hypertension portale** et traités par Orkambi®. Chez ces patients, Orkambi® est indiqué seulement si le **bénéfice** attendu du traitement **dépasse le risque** encouru et la **surveillance** est **renforcée**.

Les événements indésirables survenus lors de l'étude clinique tels qu'une **respiration anormale** et des **taux de transaminases élevées** ont dans quelques cas conduit à **l'arrêt du traitement**.

Ce médicament peut provoquer des **effets indésirables spécifiques** aux molécules utilisées, à savoir des **dyspnées** comme nous l'avons vu mais aussi des **diarrhées et nausées**, une **augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase** ainsi que des effets indésirables communs aux molécules modulatrices tels que les **problèmes hépatobiliaires** avec **augmentation des transaminases hépatiques**, associée dans certains cas à une **augmentation de la bilirubine totale**. Des cas de problèmes **hépatobiliaires graves** tels que des **hépatites cholestatiques** et **encéphalopathies hépatiques** ont été rapportés.(97)

Une **augmentation de la pression artérielle** a été observée chez certains patients traités par Orkambi®. La **pression artérielle doit être surveillée** régulièrement chez tous les patients pendant le traitement. (123)

Malgré ces effets indésirables, **l'EMA** a jugé que les **bénéfices d'Orkambi® étaient supérieurs à ses risques** et a ainsi recommandé qu'il soit autorisé dans l'UE.

En ce qui concerne la **pharmacocinétique** des molécules, il est important de noter que le **lumacaftor** est un **inducteur puissant du CYP3A**. L'association avec des **substrats du CYP3A à forte affinité** ou ayant une **marge thérapeutique étroite** n'est **pas recommandée**.

Comme nous l'avons vu avec Kalydeco®, **l'ivacaftor** lui est un **substrat du CYP3A4 et du CYP3A5**. Par conséquent, l'administration concomitante avec des **inducteurs puissants du CYP3A** n'est **pas recommandée** car cela pourrait diminuer l'efficacité de lumacaftor/ivacaftor. C'est le cas de certains médicaments **antituberculeux** tels que la **rifampicine**, des médicaments **antiépileptiques** avec notamment la **carbamazépine**, certains **antirétroviraux** mais aussi des **plantes** comme le **millepertuis**.

Un des inconvénients de cette association de molécules dans cette spécialité est alors que **l'activation du CYP3A4 par le lumacaftor peut limiter l'effet du traitement**. Le **lumacaftor** entraîne **l'activation de l'enzyme CYP3A** dans les cellules épithéliales humaines, enzyme qui métabolise les petites molécules étrangères à l'organisme qui sont **substrats** de cette enzyme, comme c'est le cas de **l'ivacaftor**. De ce fait, le **lumacaftor interfère avec l'ivacaftor, limitant l'effet** résultant de leur interaction.(116)

En ce qui concerne l'administration concomitante avec des **inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A**, **aucune adaptation de la posologie d'Orkambi®** n'est nécessaire lors de la mise en route de ces derniers. Cela s'explique par l'association de **lumacaftor** qui **induit la métabolisation de l'ivacaftor**, dont la concentration serait à l'inverse fortement augmentée à cause de l'inhibiteur enzymatique.

Cependant, **en cas d'instauration** du traitement par **Orkambi®** chez des patients déjà traités par des **inhibiteurs puissants du CYP3A** tels que les **antifongiques azolés (itraconazole et voriconazole en particulier)**, les **macrolides** comme la **clarithromycine**, ou encore certains **antirétroviraux**, alors dans ce cas la **posologie d'Orkambi® doit être adaptée**. Dans ce cas de figure, on précise aussi au patient que le **jus de pamplemousse ou d'orange amère** sont aussi **inhibiteurs du CYP3A4** et sont **proscrits**.

Les **contraceptifs hormonaux**, qu'ils soient administrés par voie orale, injectable, transdermique ou par des dispositifs implantables, **ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception efficace** en cas d'administration concomitante avec Orkambi®. Le **lumacaftor** présent dans cette spécialité peut **diminuer l'exposition systémique des contraceptifs hormonaux, quel que soit leur mode d'administration**, ce qui peut entraîner une **diminution de leur efficacité**.(123)

## IV. Symkevi® (Tezacaftor/ Ivacaftor)

### A. Présentation

Le **tezacaftor** a été développé comme **VX-661**, son **association** avec la molécule **ivacaftor** se présente maintenant sous le nom commercial **Symkevi®**. Ce médicament se présente sous la forme de **comprimés pelliculés** à différents dosages, avec **Symkevi® 50 mg/75 mg** (50 mg de tezacaftor + 75 mg d'ivacaftor) et **Symkevi® 100 mg/150 mg** (100 mg de tezacaftor + 150 mg d'ivacaftor).



Figure 30 : Conditionnement Symkevi® comprimés 100/150mg (126)

Il s'agit d'un médicament de **liste I** et **médicament d'exception soumis à PIH semestrielle et renouvellement non restreint**. Ce médicament est **dispensé en ville** en officine.

**Symkevi®** est indiqué **en association avec Kalydeco® comprimés** dans le traitement des **adultes, des adolescents et des enfants** atteints de mucoviscidose âgés de **6 ans et plus**, homozygotes pour la mutation **F508del** ou hétérozygotes pour la mutation **F508del** et porteurs de l'une des mutations résiduelles suivantes du gène **CFTR** : **P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T**. (125)

Quel que soit l'âge du patient et le dosage du médicament, **Symkevi®** doit être administré **tous les matins, en alternance avec Kalydeco®** qui lui est administré **tous les soirs** avec un **intervalle de prise de 12h entre les deux**. La posologie diffère selon l'âge et le poids du patient.

Age	Poids	Dosage	Dose (toutes les 12h)	
			Matin	Soir
6 ans à < 12 ans	< 30 kg	Symkevi <b>50 mg/75 mg</b> Kalydeco <b>75mg</b>	1 comprimé Symkevi	1 comprimé Kalydeco
6 ans à < 12 ans	≥ 30 kg	Symkevi <b>100 mg/150 mg</b> Kalydeco <b>150mg</b>	1 comprimé Symkevi	1 comprimé Kalydeco
≥ 12 ans		Symkevi <b>100 mg/150 mg</b> Kalydeco <b>150mg</b>	1 comprimé Symkevi	1 comprimé Kalydeco

Tableau 4 : Posologie Symkevi® en association avec Kalydeco® (98)

## B. Mécanisme d'action

Le **tezacaftor** est le **correcteur** qui facilite la **maturation et le trafic intracellulaire** de la protéine CFTR présentant la **mutation F508del** afin d'augmenter la quantité de protéines présentes à la surface cellulaire.

**L'ivacaftor** est l'**activateur de la protéine CFTR** qui potentialise la probabilité d'ouverture du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire.

**L'effet combiné du tezacaftor et de l'ivacaftor** est une **augmentation de la quantité et de l'activité des protéines F508del-CFTR** à la surface cellulaire, ce qui entraîne une **augmentation du transport des ions Cl<sup>-</sup>**.

Le **tézacaftor** a été synthétisé en **optimisant le lumacaftor**, il s'agit d'un **correcteur de seconde génération** dont la **structure est très similaire** à celle du lumacaftor. Son **mode d'action sur CFTR est similaire**. Les correcteurs tels que le **lumacaftor et le tézacaftor** fonctionnent en **stabilisant la protéine via les domaines transmembranaires MSD1 et 2**. De cette façon, ils stabilisent **les premières étapes de la synthèse du CFTR** au niveau du **réticulum endoplasmique**. (102)

En revanche, les **différents médicaments se lient à des sites d'actions différents** de la protéine CFTR. Le **tezacaftor** est un **correcteur sélectif de la protéine CFTR**, il agit comme une molécule chaperonne qui **se lie au premier domaine transmembranaire MSD1** de la protéine CFTR.

Plus précisément, le **tezacaftor** a pour **site d'action les hélices transmembranaires 1, 2, 3 et 6**, ce qui lui permet d'**améliorer le repliement co-translationnel du domaine transmembranaire MSD1 ou TMD1** car il facilite la **liaison du domaine TMD1 et du domaine NBD1 à la boucle intracellulaire**. Ainsi il **stabilise les interactions** entre les **domaines NBD et les boucles intracellulaires**, les **hélices transmembranaires adjacentes** ainsi que les **domaines TMD adjacents**. (117)

Les mécanismes exacts par lesquels le tezacaftor améliore la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine F508del-CFTR ne sont pas connus.

### C. Avantages

**Symkevi®** a été évalué dans **deux essais cliniques de phase III randomisés en double aveugle** chez des patients **âgés de 12 ans et plus**. Le premier nommé **EVOLVE** chez des **patients homozygotes pour F508del** (510 personnes) et le deuxième nommé **EXPAND** chez des patients **hétérozygotes composites F508del/mutation résiduelle répondant à Kalydeco®** (248 personnes).

Lors de la première étude à 24 semaines, le bénéfice sur le VEMS chez les patients **homozygotes** était **modeste**, avec une **augmentation de 4 % de VEMS** par rapport au groupe placebo, bénéfice similaire à celui observé avec Orkambi®. Les **exacerbations respiratoires** ont été **diminuées de 35%** avec le traitement par rapport au placebo. L'**effet sur le chlore sudoral** était **modeste**, et on a constaté **aucun bénéfice sur l'IMC**.

Dans la seconde étude portant sur les patients **hétérozygotes**, la combinaison ivacaftor/tezacaftor (**Symkevi®**) était comparée à l'ivacaftor seul (**Kalydeco®**) et à un placebo. **Symkevi®** avait permis une **augmentation du VEMS de 6,8 %** en valeur relative à 24 semaines et une **diminution du taux d'exacerbations pulmonaires de 35 %**. Le gain observé sur le **VEMS** pour le groupe **Kalydeco®** était une **augmentation de 4,7 %**. Il ressort de ces études cliniques sur **Symkevi®** une **augmentation de la fonction pulmonaire** ainsi que de la **qualité de vie**, avec une **bonne tolérance**. (22,115)

Dans une **étude de phase III** ayant inclus une **majorité de patients homozygotes pour la mutation F508del** du gène CFTR et une minorité de patients hétérozygotes pour la mutation F508del, ce médicament en association a démontré une **efficacité modérée en termes de variation absolue de l'indice de clairance pulmonaire**

jusqu'à 8 semaines de traitement avec une différence de **-0,51 points** par rapport au placebo. Cet indice de clairance pulmonaire représente le **temps qu'il faut pour qu'un gaz spécifique disparaisse des poumons après son inhalation**. Ainsi, il permet d'analyser **l'inhomogénéité de ventilation pulmonaire**. (127)

Il s'agit de la méthode utilisée aujourd'hui comme **alternative aux tests spirométriques chez les jeunes patients** car le test est réalisé en respirant normalement et ne demande pas d'inspiration ou expiration forcée de la part du patient, donnant alors des résultats plus significatifs pour les **patients de moins de 5 ans**. La **mesure de l'indice de clairance pulmonaire** consiste à faire respirer au patient du **dioxygène pur** et à mesurer sa **capacité à expulser le diazote contenu dans ses poumons**. Plus précisément, on mesure le **nombre de respirations nécessaires** pour que la concentration en diazote dans l'air exhalé ne soit plus que de un quarantième de la concentration initiale (80% dans l'air ambiant). Le gaz de dioxygène pur se mélange facilement au gaz des poumons chez des personnes saines, et l'expulsion du diazote est donc réalisée en peu de respirations. A l'inverse, en cas de petites **obstructions des poumons**, qui apparaissent dès le plus jeune âge chez les patients atteints de la mucoviscidose, une **partie du gaz est piégé** ce qui limite la capacité de ce dernier à se mélanger. L'**expulsion du diazote requiert donc plus d'expirations** chez les patients atteints de la mucoviscidose. (116)

Le **SMR par Symkevi® (tezacaftor/ivacaftor) en association avec Kalydeco® (ivacaftor)** est **important** dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose à **partir de 6 ans, homozygotes et hétérozygotes pour la mutation F508del**.

**Symkevi®** utilisé **en association** apporte une **ASMR mineure de niveau IV** dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose chez les **patients âgés de 6 et plus, homozygotes pour la mutation F508del** et une **ASMR modérée de niveau III** chez les patients à **partir du même âge, hétérozygotes pour la mutation F508del**.(125)

La **molécule correctrice tézacaftor** présente dans cette spécialité **Symkevi®** engendre **moins d'effets indésirables respiratoires que le lumacaftor** présent dans la spécialité **Orkambi®**. Lors des études cliniques, les symptômes d'oppression respiratoire n'étaient pas retrouvés avec **Symkevi®**.

De plus, il y a **moins d'interactions médicamenteuses** car le **tezacaftor** n'est **pas inducteur de CYP3A** à la différence du lumacaftor. De ce fait, cette association **ne modifie pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux** et ils peuvent donc être utilisés comme **moyen de contraception efficace**. (97)

Compte tenu des données disponibles grâce aux résultats des études cliniques, le **profil de tolérance** de **Symkevi®** apparaît **favorable**. En l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de déterminer la place respective de l'association **Symkevi®** et **Kalydeco®** par rapport à **Orkambi®**. Mais une étude conduite sur une durée de 8 semaines suggère que **Symkevi® en association avec Kalydeco®**

**pourrait présenter un intérêt pour les patients ayant arrêté le traitement par Orkambi® en raison d'événements indésirables respiratoires.**

Pour toutes ces raisons, **Symkevi® en association avec Kalydeco®** est un **traitement de fond** qui doit être **prescrit d'emblée** aux patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations du gène CFTR spécifiée dans l'AMM.**

Chez les patients **homozygotes pour la mutation F508del**, l'association **Symkevi® et Kalydeco®** est un traitement **de première intention**, au même titre qu'**Orkambi®**.

Chez les patients **hétérozygotes pour la mutation F508del** concernés par l'indication de l'AMM, **l'association Symekvi® et Kalydeco® représente le traitement de référence.** (125)

#### D. Inconvénients

Les effets indésirables retrouvés le plus fréquemment chez les patients âgés de **12 ans et plus** au cours des études cliniques de phase III étaient des **céphalées** et une **rhinopharyngite**. Des **nausées** et une **augmentation des transaminases** peuvent aussi survenir.

Sur la base des résultats des études cliniques, le **profil de tolérance** apparaît aussi **acceptable** chez **l'enfant âgé de 6 ans à 11 ans.**

Concernant la **pharmacocinétique** de **Symkevi®**, les recommandations sont les mêmes que pour **Kalydeco®** et **Orkambi®** c'est-à-dire qu'il est nécessaire de **réduire la dose administrée de Symkevi® et de Kalydeco®** en cas d'administration concomitante avec un **médicament inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A.**(102)

## V. Kaftrio® (Ivacaftor/ Tézacaftor/ Eléxacaftor)

### A. Présentation

L'**éléxacaftor** a été développé comme **VX-445**, son **association** avec les molécules **ivacaftor** et **tezacaftor** se présente maintenant sous le nom commercial **Kaftrio®**. Il existe deux dosages de cette spécialité sous forme de **comprimés pelliculés**, à savoir **Kaftrio® 37,5 mg/25 mg/50 mg (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor)** et **Kaftrio® 75 mg/50 mg/100 mg (ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor)**.

Ainsi, le **correcteur éléxacaftor** a été proposé **en plus** du traitement déjà prescrit Symkevi® associant ivacaftor et tézacaftor.



Figure 31 : Conditionnement Kaftrio® comprimés 75/50/100mg (128)

Il s'agit d'un **médicament de liste I** et **médicament d'exception** soumis à **PIH semestrielle** avec **renouvellement non restreint**. Ce traitement de fond pourra donc être prescrit par le médecin du CRCM et pourra ensuite être **dispensé en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière**. Un suivi spécifique sera assuré par les soignants des CRCM.

A l'heure actuelle, la seule **indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge** de droit commun par l'Assurance maladie de la spécialité **Kaftrio® comprimés** est son **association avec Kalydeco® comprimés** dans le traitement des **adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus** atteints de mucoviscidose et **porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR**. (113) Grace aux différentes extensions d'indications de l'AMM, **Kaftrio®** peut être administré chez des patients **homozygotes pour la mutation F508del** mais également chez les patients **hétérozygotes composites porteurs d'un allèle F508del et d'une autre mutation** dont la **protéine CFTR** a conservé une **activité résiduelle**.

En considérant ces possibilités et en s'intéressant **uniquement aux génotypes des patients**, cette nouvelle spécialité pourrait traiter **90 % des patients atteints de mucoviscidose, parmi les patients n'ayant pas bénéficié d'une greffe pulmonaire**. C'est pourquoi l'objectif est de **garantir l'accès à ce médicament de plus en plus jeune**, afin de pouvoir à l'avenir traiter tous les patients répondeurs de par leur génotype sans limite d'âge. (9) Selon le **Registre français de la mucoviscidose de 2022**, **50,7 %** des patients atteints de mucoviscidose bénéficiaient de la **trithérapie protéique Kaftrio®**. (129) Ce pourcentage a **augmenté en 2023** et continuera de le faire à la faveur des extensions d'indications à venir.

**Éliminé plus rapidement** par l'organisme que les deux autres molécules, l'**ivacaftor** doit être pris **deux fois par jour**. C'est la raison pour laquelle, pour optimiser la dose du traitement, les patients doivent prendre deux types de comprimés : **Kaftrio®** avec **2 comprimés** à prendre le **matin** et **Kalydeco®** avec **1 comprimé le soir**. Cette association doit respecter un **intervalle de prise de 12h entre les deux médicaments**. La posologie diffère selon l'**âge** et le **poids** du patient.

Age	Poids	Dosage	Dose (toutes les 12h)	
			Matin	Soir
6 à < 12 ans	< 30 kg	Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Kalydeco 75mg	2 comprimés Kaftrio	1 comprimé Kalydeco
6 à < 12 ans	≥ 30 kg	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Kalydeco 150mg	2 comprimés Kaftrio	1 comprimé Kalydeco
≥ 12 ans		Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Kalydeco 150mg	2 comprimés Kaftrio	1 comprimé Kalydeco

Tableau 5 : Posologie Kaftrio® en association avec Kalydeco® (130)

Comme nous l'avons vu, il faut être vigilant s'il y a eu un **oubli de la prise de Kaftrio® le matin** et que **plus de 6h** se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise car

dans ce cas les patients doivent alors **prendre les deux comprimés de Kaftrio® et ne pas prendre le comprimé de Kalydeco® le soir.** (111)

## B. Mécanisme d'action

Le **tezacaftor** et l'**élexacaftor** sont les **correcteurs** de la protéine CFTR. Les différents correcteurs se lient à des **sites différents de la protéine** et ont un **effet complémentaire**. Comparativement à chaque molécule seule, ils ont un **effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaire** de la **protéine F508del-CFTR** afin **d'augmenter la quantité de protéines** amenées à la **surface cellulaire**.

Pour cette **troisième génération de correcteurs**, l'**élexacaftor** est un correcteur avec un **effet positif sur le repliement de CFTR** qui agit de **manière synergique** avec l'autre correcteur déjà existant qui est le tezacaftor. Ce correcteur de nouvelle génération **se lie à un site différent au niveau de la protéine CFTR** que celui du tezacaftor ou du lumacaftor, avec comme **site d'action** toujours les **domaines transmembranaires MSD ou TDM**. (22) L'élexacaftor interagit principalement avec les résidus d'acides aminés des **hélices transmembranaires 2, 10, 11** et avec le motif lasso N-terminal de la protéine F508del-CFTR. L'élexacaftor prend alors en charge **l'assemblage des TMD**. (117)

L'**ivacaftor** est le **potentiateur** qui permet à la protéine présente à la membrane de **mieux fonctionner**.

L'**effet combiné des 3 molécules** est une **augmentation de la quantité de protéines F508del-CFTR matures et de leur fonction** à la surface cellulaire, entraînant une **augmentation de l'activité du canal CFTR**, mesurée par le **transport des Cl<sup>-</sup> par le canal**. L'objectif de la trithérapie est de **maximiser la quantité de canaux CFTR corrigés** et ainsi **d'étendre le nombre de profils génétiques** et donc de **patients éligibles**. (130)

En se questionnant sur la **régulation des protéines présentes à la surface de nos cellules** comme la **protéine CFTR**, les travaux de l'**INSERM** (Institut national de la santé et de la recherche médicale) ont permis d'élucider le **mécanisme d'action de la trithérapie**. Au niveau du **réticulum endoplasmique**, une **protéine** nommée **PRAF2** joue un rôle important dans la **rétenion de la protéine CFTR**. **Cette protéine PRAF2 se lie à CFTR** juste avant leur **transfert vers la surface cellulaire**.

La découverte des chercheurs a été de remarquer que **PRAF2 interagit de façon identique avec la protéine CFTR, qu'elle soit mutée ou non**. Ils ont conclu que le problème de transfert se situait en amont et dépendait d'autre chose. Le **transfert est dose-dépendant**. Autrement dit, il faut une **quantité suffisante de CFTR accumulée** au niveau des sites de sortie du réticulum pour **déclencher le transfert intracellulaire**. Leurs études ont permis de montrer que la **version mutée de CFTR s'y accumule en moins grande quantité**, parce qu'elle est préalablement reconnue

comme anormale par l'organisme, qui tente alors de s'en débarrasser. Suite à ces découvertes, les chercheurs se sont alors questionnés sur le lien entre ce mécanisme et le mécanisme d'action de la trithérapie et il existe bien un lien avec le fonctionnement de la trithérapie car les **molécules de Kaftrio® interagissent aussi avec PRAF2.**

Une des molécules de la trithérapie, le **tézacaftor, stabilise la version mutée de CFTR.** Elle a ainsi **moins tendance à être éliminée** par l'organisme et se présente en **plus grande quantité aux sites de sortie du réticulum, où elle se lie à PRAF2.** Le deuxième correcteur, l'**élexacaftor, inhibe la liaison entre la protéine CFTR mutée et PRAF2,** ce qui **diminue la rétention de CFTR dans le réticulum et augmente la dose transférée vers la surface de la cellule.** (131)

### C. Avantages

**L'association triple** d'un **potentiateur** (ivacaftor) et de **deux correcteurs** (élexacaftor + tezacaftor) du canal CFTR s'est avérée **très efficace pour améliorer la fonction pulmonaire** et les **autres dysfonctions d'organes** notamment au niveau du **pancréas** chez les patients **porteurs d'au moins une mutation F508del.** L'arrivée de la **trithérapie** en **2021** se traduit par des effets bénéfiques pour de nombreux patients comme en atteste l'amélioration des **principaux indicateurs** renseignés dans le Registre français de la mucoviscidose : **augmentation de la population et de l'âge moyen, diminution importante du recours à la greffe, allègement des traitements symptomatiques.**(43)

En ce qui concerne les patients **traités par Kaftrio®**, on observe en **2022** une **diminution du pourcentage du nombre de patients ayant eu au moins une cure antibiotique intraveineuse** : **19% des patients** se voient prescrire des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse en **2021**, contre **26% en 2020** et **29% en 2019.**(43)

L'un des résultats d'une importance majeure attestant de l'efficacité de cette **trithérapie** résulte aussi dans la **réduction considérable du nombre de premières greffes pulmonaires pour mucoviscidose à partir de fin 2020.** Le nombre de transplantations pulmonaires annuelles pour mucoviscidose a **diminué en France de 57% entre 2018 et 2020**, sans augmentation des décès en l'absence de transplantation.(132) De façon encore plus récente, on continue d'observer une **diminution considérable du nombre de patients ayant eu recours à une greffe pulmonaire** avec **23 patients en 2022** contre **31 en 2021** et contre **plus d'une centaine avant l'arrivée de Kaftrio®**, selon le **Registre français de la mucoviscidose de 2022.** (8)

En 2019, **deux études capitales de phase III randomisées en double aveugle** sont menées chez des patients atteints de mucoviscidose **âgés de 12 ans et plus**, chez des patients **homozygotes F508del** (113 personnes) et des patients **hétérozygotes composites F508del/variant à fonction minimale** (403 personnes). Le principal **bénéfice clinique** démontré par **Kaftrio® en association avec Kalydeco®** réside dans **l'amélioration du VEMS**.

**Kaftrio®** permet une **augmentation de 11 % du VEMS** chez les **patients homozygotes**, qui représente le **meilleur résultat en termes de VEMS** parmi les différents modulateurs de CFTR commercialisés. (133) De plus, selon les premières études, des améliorations étaient observées dès le quinzième jour de traitement, et après 24 semaines de traitement, **l'indice de clairance pulmonaire est amélioré de 2,29 points**. Suite à l'étude clinique chez les patients **homozygotes F508del**, **Kaftrio®** permet aussi une **réduction du chlore sudoral de 45 mmol/l**. (22)

Selon les études cliniques réalisées chez les patients **hétérozygotes pour F508del** c'est-à-dire les patients **porteurs d'au moins une mutation F508del**, **Kaftrio®** présente une très bonne efficacité chez les patients **âgés de 12 ans et plus** avec un **gain de VEMS de 14,3%**, une **réduction des exacerbations de 63%** et une **réduction du chlore sudoral de 41,8mmol/L**. Chez les **6-11ans**, **Kaftrio®** démontre aussi une **amélioration de l'index de clairance pulmonaire**. (134)

L'efficacité du traitement réside aussi dans **l'amélioration de l'IMC avec un gain de poids**.

**L'amélioration du score au questionnaire CFQ-R** atteste de **l'amélioration très significative de la qualité de vie** et la trithérapie est généralement **bien tolérée**. La trithérapie améliore la qualité de vie des personnes atteintes de mucoviscidose, indépendamment de leur fonction pulmonaire au départ. Suite à l'initiation du traitement par trithérapie, les patients ont généralement signalé un impact rapide sur les **symptômes respiratoires**, la **qualité du sommeil**, le **bien-être général** et **l'estime de soi physique**. On note une plus grande **autonomie** et une **planification à long terme**, ainsi qu'une **réduction de la charge globale du traitement**. (117)

Le **SMR** par **l'association Kaftrio® (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor) et Kalydeco® (ivacaftor)** est **important** dans l'indication du traitement des patients atteints de mucoviscidose **âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène**. La **CT** a notamment reconnu le **caractère présumé innovant** de cette association de médicaments qui, au long cours, permettrait aux patients de **mieux respirer, de diminuer les exacerbations pulmonaires et de reprendre du poids**.

En ce qui concerne **l'ASMR**, elle n'est pas la même selon le profil des patients traités par l'association de **Kaftrio®** avec **Kalydeco®**. Une **ASMR importante de niveau II** a

été attribué dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients **âgés de 6 et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.**

En revanche, une **ASMR mineure de niveau IV** a été attribuée dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose des patients **âgés de 6 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation dite « gating ».** (113)

On note que Kaftrio® en association avec Kalydeco® présente des **résultats cliniques et biologiques avec une quantité d'effet supplémentaire démontrée par rapport aux autres modulateurs du canal CFTR** qui avaient eux-mêmes apporté un progrès thérapeutique notable dans la prise en charge de la mucoviscidose. Pour mieux connaître le traitement, au-delà des essais cliniques, les **CRCM** continuent de **collecter des données cliniques sur le long terme** et sur un nombre plus large de patients dans le cadre d'études en « vraie vie ». La trithérapie apporte donc un **bénéfice supplémentaire** par rapport aux bithérapies antérieurement développées. De plus, elle permet de **répondre au besoin médical d'un plus grand nombre de personnes**, besoin qui était partiellement couvert dans l'indication évaluée.(103)

**Kaftrio® en association avec Kalydeco®** constitue alors **le traitement de référence** dans la prise en charge des patients **âgés de 6 à 11 ans, hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.**

Dans le traitement des patients **âgés de 6 à 11 ans, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation de type « gating » ou d'une mutation du gène CFTR à fonction résiduelle**, on ne dispose pas d'étude comparative avec un autre modulateur du canal CFTR cliniquement pertinent dans cette tranche d'âge permettant de hiérarchiser les traitements.

Il est à noter qu'un **bénéfice clinique et biologique** a été démontré chez les patients **âgés de plus de 12 ans** par rapport à **Symkevi® en association avec Kalydeco®** pour les patients **porteurs d'une mutation à fonction résiduelle** ou à **Kalydeco® en monothérapie** pour les patients **porteurs d'une mutation dite « gating »**. Compte tenu de ces bénéfices, une **extrapolation d'efficacité** est légitime chez les patients **âgés de 6 à 11 ans**, malgré l'absence de résultat d'étude comparative dans cette tranche d'âge. Ainsi, **Kaftrio® en association avec Kalydeco®** constitue le **traitement de première intention** chez les patients **âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.**(135)

## D. Inconvénients

Lors des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients **âgés de 12 ans et plus** ayant reçu Kaftrio® en association avec Kalydeco® étaient des **céphalées**, des **diarrhées** et des **infections des voies respiratoires supérieures**. Comme c'est le cas avec les autres modulateurs, une **augmentation des transaminases** peut être observée ainsi qu'un **risque de cataracte** chez les enfants dû à la présence de l'**ivacaftor**.

De plus, des cas **d'éruptions cutanées** et des événements de **rash** pouvant être graves peuvent survenir chez des patients traités par Kaftrio® mais ces derniers pourraient aussi être liés à la **prise de contraceptifs hormonaux**.

Des cas de **dépression** incluant idées suicidaires et tentatives de suicide, apparaissant généralement au cours des **trois mois suivant l'instauration du traitement** ont été rapportés, notamment chez des patients ayant des **antécédents de troubles psychiatriques**. De plus, des effets neuropsychologiques sur l'**humeur** comme l'**anxiété**, le **sommeil** avec des **insomnies** et la **concentration** avec des **troubles de la mémoire et problèmes de concentration** ont été signalés pour une **minorité de patients** à l'initiation du traitement par Kaftrio®, toujours dans les **trois premiers mois**. Pour certains, l'amélioration ou la disparition des symptômes a été observée lorsque le **dosage** du médicament a été **diminué** ou le **traitement arrêté**.

C'est pourquoi il est nécessaire de préciser aux **patients** et parfois même surtout aux **aidants** de **surveiller** l'apparition d'une **humeur dépressive**, de **pensées suicidaires** ou de **modifications inhabituelles du comportement**. Cette **dégradation de la santé mentale** concerne néanmoins **une minorité de patients traités par Kaftrio®**, pour ces derniers il est nécessaire de différencier une dépression paradoxale réactionnelle à la dureté de la maladie d'une éventuelle toxicité directe du médicament. (136)

Concernant les **interactions médicamenteuses**, l'association de Kaftrio® avec des **inducteurs puissants du CYP3A** n'est **pas recommandée** et l'association avec des **inhibiteurs puissants ou modérés** nécessite une **réduction du dosage** de la trithérapie. (130)

## Conclusion

La **thérapie protéique** avec les **modulateurs du canal CFTR** constitue une véritable **révolution thérapeutique** pour une **grande partie des patients** atteints de mucoviscidose. Leur impact sur la **qualité de vie** est apprécié par la **réduction** plus ou moins importante des **symptômes** notamment **respiratoires**, ainsi que par **l'allègement du temps consacré aux traitements symptomatiques** qui étaient jusqu'alors contraignants et chronophages pour les patients. Ces traitements agissent aussi au niveau de la **sphère digestive** car ils permettent une **prise de poids** et donc une **augmentation de l'IMC des patients**. L'efficacité de ces traitements à court terme a été prouvée, notamment avec des résultats d'une haute efficacité en ce qui concerne la trithérapie Kaftrio®. Le défi actuel est alors de démontrer leur **efficacité à long terme sur l'espérance de vie**, ainsi que leur **tolérance après de longues durées** de traitement, le **traitement** devant être pris **à vie**. Ainsi, le **pronostic** de cette maladie est susceptible de **s'améliorer de manière importante**.

L'accès récent à ces **médicaments innovants** tels que Kaftrio® représente un grand soulagement pour les patients concernés et leur famille. En effet, ces nouvelles thérapies protéiques administrées **le plus tôt possible** à la suite du diagnostic et du génotypage, permettent de croire en une **évolution différente de la maladie, en préservant et stabilisant l'état des différents organes** atteints par la mucoviscidose, et cela **avant l'arrivée des conséquences pulmonaires irréversibles**. En prévenant et en ralentissant la dégradation de la fonction respiratoire, ces traitements permettent aux patients d'**éviter la transplantation pulmonaire** qui est indiquée en cas d'insuffisance respiratoire, lorsque l'état du patient est très critique. En effet, selon le **Registre français de la mucoviscidose de 2022**, près des **¾ des patients décédés en 2022** avaient été **transplantés**. (129)

Néanmoins, il est important de noter que la **contrepartie** de cette **médecine personnalisée** réside dans **l'impossibilité de traiter tous les patients**. Les patients ne pouvant pas bénéficier de ces thérapies protéiques sont ceux qui ne sont **pas génétiquement éligibles**, notamment en cas **d'absence totale de production de la protéine CFTR** comme c'est le cas pour les patients homozygotes pour les **mutations de classe I** (mutations non-sens), soit environ **10% des patients atteints de mucoviscidose**. D'autre part, les **patients greffés pulmonaires** ne peuvent pas initier un traitement par modulateurs de CFTR, il ne leur est pas recommandé car les études ont démontré une absence de bénéfice respiratoire chez ces patients mais aussi et surtout un antagonisme d'action entre les modulateurs CFTR et les médicaments immunosuppresseurs qui sont indispensables à la survie du greffon. Pour ces raisons, on estime que près de **1 000 patients greffés ne peuvent pas bénéficier de Kaftrio® en 2023**. (109,115)

Pour ces différentes raisons, environ **15% des patients** français ne peuvent **pas bénéficier** de la nouvelle thérapie **Kaftrio®**. Le combat mené par les associations telles que Vaincre la mucoviscidose, l'association Grégory Lemarchal, ainsi que les recherches continuent et s'intensifient pour que tous les patients puissent bénéficier au plus vite de solutions thérapeutiques efficaces. Des pistes de recherche ciblant directement les causes de la maladie mais en amont de la production de la protéine CFTR (thérapie génique, thérapies ciblant l'ARN ou des canaux ioniques alternatifs à CFTR...), sont explorées pour pouvoir **trouver des solutions thérapeutiques efficaces pour tous les patients**. L'objectif est que tous les patients puissent bénéficier un jour des progrès thérapeutiques, **quel que soit leur profil génétique, qu'ils soient ou non greffés**. (109)

Ces dernières années, des **avancées remarquables** ont été réalisées dans la lutte contre la mucoviscidose mais il reste encore de nombreux défis à relever. Ces avancées représentent un **grand espoir** mais il faut rappeler que ces traitements ne **permettent pas de guérir de la mucoviscidose**, ce qui reste un **objectif pour les recherches à venir**.

## Bibliographie

1. Mutation génétique. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mutation\\_g%C3%A9n%C3%A9tique&oldid=200766002](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mutation_g%C3%A9n%C3%A9tique&oldid=200766002)
2. Hétérozygote. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9t%C3%A9rozygote&oldid=155155213>
3. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 20 déc 2022]. La mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose>
4. Fondation pour la Recherche Médicale [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Tout savoir sur la mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/mucoviscidose/focus-mucoviscidose>
5. registre\_2022\_-\_focus.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_2022\\_-\\_focus.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_2022_-_focus.pdf)
6. rapport\_registre\_2009.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_registre\\_2009.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2009.pdf)
7. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
8. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2023 [cité 14 nov 2023]. Registre français de la mucoviscidose : découvrez les chiffres 2022. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2023/09/21/registre-francais-de-la-mucoviscidose-decouvrez-les-chiffres-2022-3702>
9. Férec C. La mucoviscidose. médecine/sciences. juin 2021;37(6-7):618-24.
10. Inserm [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
11. Transmission.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/ExternData/InfoTransmission-Dreamweaver/Transmission.pdf>
12. ABCMucO [Internet]. [cité 25 mars 2023]. LA MUCOVISCIDOSE. Disponible sur: <https://www.abcmuco.com/mucoviscidose>
13. Edelman A, Fritsch J. Différents aspects de régulation du transport ionique transépithélial dans le contexte de la mucoviscidose. 2005;8.
14. UK GTC Website [Internet]. [cité 9 févr 2023]. CFTR Protein Structure | UK Respiratory Gene Therapy Consortium. Disponible sur: <https://www.respiratorygenetherapy.org.uk/cftr-protein-structure>
15. CFTR gene: MedlinePlus Genetics [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cftr/>

16. Gouvernement du Canada S publics et AC. TERMIUM Plus® [Internet]. 2009 [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-fra.html?lang=fra&i=&index=fw&srchtxt=CLAIRANCE%20MUCOCILIAIRE>
17. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):93-115.
18. Férec C. La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique.
19. Johns Hopkins Cystic Fibrosis Center [Internet]. [cité 25 févr 2023]. CFTR. Disponible sur: <https://hopkinscf.org/knowledge/cftr/>
20. ResearchGate [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Figure 5 : Principales fonctions régulatrices de la protéine CFTR... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Principales-fonctions-regultrices-de-la-prot-eine-CFTR-modifi-e-d-apres-66-La\\_fig3\\_330728970](https://www.researchgate.net/figure/Principales-fonctions-regultrices-de-la-prot-eine-CFTR-modifi-e-d-apres-66-La_fig3_330728970)
21. Venglovecz V, Rakonczay Z, Gray M, Hegyi P. Potassium channels in pancreatic duct epithelial cells: their role, function and pathophysiological relevance. *Pflugers Arch*. 31 juill 2014;467.
22. Sauty A, Plojoux J, Mornand A, Blanchon S, Koutsokera A. Révolution dans le traitement de la mucoviscidose. *Rev Médicale Suisse*. 2020;16(698):1229-35.
23. Cara G. Mucoviscidose : une nouvelle perspective thérapeutique grâce à des recherches sur un champignon comestible [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/mucoviscidose-une-nouvelle-perspective-therapeutique-grace-a-des-recherches-sur-un-champignon-comestible/66429/>
24. Le Manuel numérique max - Belin Education [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://manuelnumeriquemax.belin.education/svt-terminale/topics/simple/svt-tle-c01-040-04>
25. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Iléus méconial - Problèmes de santé infantiles. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/probl%C3%A8mes-gastro-intestinaux-et-h%C3%A9patiques-chez-le-nouveau-n%C3%A9/il%C3%A9us-m%C3%A9conial>
26. Husson MC. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant le gène CFTR à En bref.
27. Comprendre [Internet]. Association Santé Respiratoire France. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante-respiratoire.com/comprendre/>
28. ResearchGate [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Figure 1. Mécanisme de clairance respiratoire. A. Un film de mucus est... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Mecanisme-de-clairance-respiratoire-A-Un-film-de-mucus-est-constamment-produit-dans-les\\_fig1\\_235773738](https://www.researchgate.net/figure/Mecanisme-de-clairance-respiratoire-A-Un-film-de-mucus-est-constamment-produit-dans-les_fig1_235773738)
29. Mucoviscidose ABCF2 [Internet]. [cité 28 déc 2023]. Prise en charge et traitement. Disponible sur: <https://www.abcf2.com/prise-en-charge-et-traitement>
30. Johns Hopkins Cystic Fibrosis Center [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Presentations. Disponible sur: <https://hopkinscf.org/knowledge/presentations/>
31. Johns Hopkins Cystic Fibrosis Center [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Effects of CF. Disponible sur: <https://hopkinscf.org/knowledge/effects-of-cf/>

32. Pneumothorax [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/pneumothorax>
33. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Hémoptysie - Troubles pulmonaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/sympt%C3%B4mes-des-troubles-pulmonaires/h%C3%A9moptysie>
34. CHUV [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Atélectasie. Disponible sur:  
<https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/patients-et-familles/specialites-medicales/atlas-medical-thematique/thorax/atelectasie>
35. Dilatation des bronches ou Bronchiectasie [Internet]. RespiFIL - Filière de santé des maladies respiratoires rares. 2021 [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://respifil.fr/maladies/dilatation-des-bronches-ou-bronchiectasie/>
36. Fichier:2424 Exocrine and Endocrine Pancreas FR.jpg — Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 23 févr 2023]. Disponible sur:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2424\\_Exocrine\\_and\\_Endocrine\\_Pancreas\\_FR.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2424_Exocrine_and_Endocrine_Pancreas_FR.jpg)
37. ver-abcd1.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur:  
<https://www.cfsources.fr/sites/g/files/hubmab276/files/2022-05/ver-abcd1.pdf>
38. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2015 [cité 18 mars 2023]. Symptômes, dépistage et diagnostic. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-depistage-et-diagnostic>
39. FMC-HGE [Internet]. 2013 [cité 18 mars 2023]. La mucoviscidose. Disponible sur:  
<https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-mucoviscidose/>
40. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur:  
<https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
41. La choriocentèse - [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur:  
<https://www.centreechocarmes.fr/la-choriocentese/>
42. Amniocentèse et biopsie de trophoblaste [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/gynecologie/deroulement-amniocentese-choriocentese>
43. registre\_francais\_de\_la\_mucoviscidose\_bilan\_2021\_0.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur:  
[https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_bilan\\_2021\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf)
44. Diagnostic et évolution de la mucoviscidose [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/diagnostic-evolution>
45. Masson E. EM-Consulte. [cité 19 mars 2023]. Conseil génétique. Disponible sur:  
<https://www.em-consulte.com/article/7869/conseil-genetique>

46. Spirométrie : qu'est-ce que c'est et à quoi sert-elle ? [Internet]. Emergency Live. 2023 [cité 28 déc 2023]. Disponible sur: <https://emergency-live.com/fr/la-sant%C3%A9-et-la-s%C3%A9curit%C3%A9/spirom%C3%A9trie-qu%27est-ce-que-c%27est-et-%C3%A0-quoi-sert-il-pour-r%C3%A9soudre-les-probl%C3%A8mes-respiratoires/>
47. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) / Spirométrie | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/exploration-fonctionnelle-respiratoire-efr-spirometrie>
48. Mucovisc\_pneumo\_infectio\_long.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc\\_pneumo\\_infectio\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf)
49. ABCMucO [Internet]. [cité 19 mars 2023]. CRCM. Disponible sur: <https://www.abcmuco.com/crcm>
50. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 22 avr 2023]. Les CRCM et carte des centres de soins. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/soigner-aujourd'hui/reseaux-de-soins/les-crcm-et-carte-des-centres-de-soins>
51. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 22 avr 2023]. Prise en charge et organisation des soins. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/soigner-aujourd'hui/reseaux-de-soins/prise-en-charge-et-organisation-des-soins>
52. guide\_kinesitherapie\_2011.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide\\_kinesitherapie\\_2011.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide_kinesitherapie_2011.pdf)
53. Aérosolthérapie [Internet]. SOS Oxygène. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sosoxygene.com/prestations/aerosoltherapie/>
54. PPrRaattiiqquee Ff. Aérosolthérapie par nébulisation. 2011;
55. Coste G. Aérosolthérapie par nébulisation : formes, indications et trajet du médicament. Actual Pharm. 1 déc 2018;57(581):47-52.
56. Coste G. Les techniques d'aérosolthérapie par nébulisation. Actual Pharm. 1 févr 2019;58(583):49-53.
57. Aérosol Pneumatique | Medi Service [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.mediservice.fr/produit/aerosol-pneumatique-184>
58. Lahzami S, Nicod LP. Thérapies inhalées dans la mucoviscidose. Rev Med Suisse. 23 nov 2011;318(42):2285-8.
59. 20220422-V2-Fiche-Nebulisation.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2022/02/20220422-V2-Fiche-Nebulisation.pdf>
60. Nébuliseur ultrasonique Omron U780 [Internet]. [cité 13 mai 2023]. Disponible sur: <https://farmacianovadamaia.pt/fr/nebuliseurs/2999-nebuliseur-ultrasonique-omron-u780-4015672109551.html>
61. Lahzami S, Nicod LP. Thérapies inhalées dans la mucoviscidose. Rev Med Suisse. 23 nov 2011;318(42):2285-8.

62. ventoline\_srh\_2008-08-07\_14-50-33\_189.pdf [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-08/ventoline\\_srh\\_2008-08-07\\_14-50-33\\_189.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-08/ventoline_srh_2008-08-07_14-50-33_189.pdf)
63. CT-14533\_BRICANYL\_PIS\_RI\_Avis2\_CT14533.pdf [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14533\\_BRICANYL\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14533.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14533_BRICANYL_PIS_RI_Avis2_CT14533.pdf)
64. ct031304.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031304.pdf>
65. bat\_fiche\_srh\_pulmozyme.pdf [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bat\\_fiche\\_srh\\_pulmozyme.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bat_fiche_srh_pulmozyme.pdf)
66. Roche | Pulmozyme (dornase alfa) [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.roche.com/solutions/pharma/productid-1d67247a-0f20-4151-a339-48449bea177c>
67. VIDAL [Internet]. [cité 1 août 2023]. NEBUSAL sol stérile 7 % Chlorure de sodium hypertonique - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/nebusal-sol-sterile-7-chlorure-de-sodium-hypertonique-220284.html>
68. Notice patient - PULMICORT 1 mg/2 ml, suspension pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66664532&typedoc=N>
69. CT-18523\_BECLOSPIN\_PIS\_RCP\_AvisDef\_CT18523.pdf [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18523\\_BECLOSPIN\\_PIS\\_RCP\\_AvisDef\\_CT18523.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18523_BECLOSPIN_PIS_RCP_AvisDef_CT18523.pdf)
70. compendium.ch [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://compendium.ch/product/106477-tobi-sol-inhal-300-mg-5ml/mpro#MPro7150>
71. tobi\_srh.pdf [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/tobi\\_srh.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/tobi_srh.pdf)
72. colimycine\_-\_ct-4947.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/colimycine\\_-\\_ct-4947.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/colimycine_-_ct-4947.pdf)
73. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271322.htm>
74. Trifi A. PAVM : Place de l'antibiothérapie en aérosol.
75. compendium.ch [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://compendium.ch/fr/product/index/1170937-cayston-trockensub-75-mg-c-solv>
76. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 mai 2012;19:S36-9.
77. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Nirsévimab (Beyfortus<sup>®</sup>) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-)

dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveaux-nés-et-les-nourrissons

78. AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Immunisation des nourrissons contre le VRS - AFPA. Disponible sur: <https://afpa.org/dossier/immunisation-des-nourrissons-contre-le-vrs/>
79. tadim\_21012014\_synthese\_ct13297.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/tadim\\_21012014\\_synthese\\_ct13297.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/tadim_21012014_synthese_ct13297.pdf)
80. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Infections à Staphylococcus aureus - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-positives/infections-%C3%A0-staphylococcus-aureus>
81. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Infections à Haemophilus influenzae - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-n%C3%A9gatives/infections-%C3%A0-haemophilus-influenzae>
82. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 1 mai 2023]. Antibiotiques. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/antibiotiques>
83. atb-inhalee-et-ddb-non-cf-CPHG-Villefrance-sur-Saone-2019-chiron-raphael.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.cphg.org/wp-content/uploads/2019/10/atb-inhalee-et-ddb-non-cf-CPHG-Villefrance-sur-Saone-2019-chiron-raphael.pdf>
84. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Oxygénothérapie - Troubles pulmonaires et des voies aériennes. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/r%C3%A9%C3%A9ducation-pour-les-troubles-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/oxyg%C3%A9noth%C3%A9rapie>
85. fs\_buts\_oxygene\_v\_finale.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/fs\\_buts\\_oxygene\\_v\\_finale.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/fs_buts_oxygene_v_finale.pdf)
86. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 11 mai 2023]. La greffe. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/la-greffe>
87. pnds\_2017\_vf1.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
88. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 10 oct 2023]. Extraits pancréatiques. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/extraits-pancreatiques>
89. Notice patient - CREON 10 000 U, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=61969156>

90. Notice patient - EUROBIOL 25 000 U, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=67071047>
91. Reflux gastro-œsophagien | Hôpital DCSS [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://hopital-dcss.org/reflux-gastro-oesophagien>
92. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 mai 2012;19:S23-6.
93. CFSource - Nutrition [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cfsource.fr/fr/vivre-avec-la-mucoviscidose/nutrition>
94. Cabrini G. Innovative Therapies for Cystic Fibrosis: The Road from Treatment to Cure. Mol Diagn Ther. avr 2019;23(2):263-79.
95. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 26 déc 2022]. Thérapie de la protéine. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/guerir-demain/thematiques-de-recherche/therapie-de-la-proteine>
96. LEXIPatho [Internet]. [cité 15 oct 2023]. LEXIPatho. Disponible sur: <https://www.lexipatho.fr/172-mucoviscidose>
97. Modulateurs de CFTR [Internet]. [cité 23 oct 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/modulateurs-de-cftr>
98. VIDAL [Internet]. [cité 17 oct 2023]. KALYDECO 150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-150-mg-cp-pellic-120441.html>
99. VIDAL [Internet]. [cité 19 oct 2023]. ORKAMBI 100 mg/125 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-100-mg-125-mg-gle-en-sachet-208430.html>
100. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 oct 2023]. ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) - mucoviscidose enfant. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3470456/en/orkambi-lumacaftor/ivacaftor-mucoviscidose-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470456/en/orkambi-lumacaftor/ivacaftor-mucoviscidose-enfant)
101. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2022 [cité 30 oct 2023]. Kaftrio® dès à présent accessible pour les enfants de 6-11 ans ayant certains profils génétiques via un accès précoce. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2022/03/30/kaftrior-des-present-accessible-pour-les-enfants-de-6-11-ans-ayant-certains-profils>
102. VIDAL [Internet]. [cité 13 nov 2023]. SYMKEVI 100 mg/150 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/symkevi-100-mg-150-mg-cp-pellic-196590.html>
103. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Mucoviscidose : accès précoce accordé à l'association Kaftrio®/Kalydeco®. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3326926/fr/mucoviscidose-acces-precoce-accorde-a-l-association-kaftrio/kalydeco](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3326926/fr/mucoviscidose-acces-precoce-accorde-a-l-association-kaftrio/kalydeco)
104. ANSM [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Actualité - Mucoviscidose : de nouveaux patients vont pouvoir bénéficier de l'association des comprimés pelliculés Kaftrio et Kalydeco. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/mucoviscidose-de-nouveaux-patients-vont-pouvoir-beneficier-de-lassociation-des-medicaments-kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-et-kalydeco-150-mg>

105. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 oct 2023]. KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacafto) (en association avec KALYDECO) - Mucoviscidose Enfant  $\geq$  6 ans. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460573/fr/kaftrio-ivacaftor-/-tezacaftor-/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose-enfant-6-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460573/fr/kaftrio-ivacaftor-/-tezacaftor-/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose-enfant-6-ans)
106. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2023 [cité 30 oct 2023]. Kaftrio® : accès précoce pour des patients ayant l'une des 177 mutations rares réputées répondeuses. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2023/09/11/kaftrior-acces-precoce-pour-des-patients-ayant-lune-des-177-mutations-rares-reputees>
107. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 oct 2023]. KAFTRIO (ivacaftor / tezacaftor / elexacafto) (en association avec KALYDECO) - Mucoviscidose  $\geq$  2 ans & 6 ans. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460538/fr/kaftrio-ivacaftor-/-tezacaftor-/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose-2-ans-6-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460538/fr/kaftrio-ivacaftor-/-tezacaftor-/-elexacafto-en-association-avec-kalydeco-mucoviscidose-2-ans-6-ans)
108. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2023 [cité 17 oct 2023]. Kaftrio® : Plus de 500 enfants de 2 à 5 ans vont pouvoir en bénéficier dans le cadre d'un accès précoce ! Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2023/09/11/kaftrior-plus-de-500-enfants-de-2-5-ans-vont-pouvoir-en-beneficier-dans-le-cadre-dun>
109. lsv\_kaftrio\_octobre\_2023\_vf\_0.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/lsv\\_kaftrio\\_octobre\\_2023\\_vf\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/lsv_kaftrio_octobre_2023_vf_0.pdf)
110. tablearecapaccesmodulateur\_france\_11.09.23\_vf\_0.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/tablearecapaccesmodulateur\\_france\\_11.09.23\\_vf\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/tablearecapaccesmodulateur_france_11.09.23_vf_0.pdf)
111. KAFTRIO-KALYDECO\_plaquette2021\_VF.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: [https://muco-cftr.fr/downloads/docs\\_actus/KAFTRIO-KALYDECO\\_plaquette2021\\_VF.pdf](https://muco-cftr.fr/downloads/docs_actus/KAFTRIO-KALYDECO_plaquette2021_VF.pdf)
112. VIDAL [Internet]. [cité 19 déc 2023]. KALYDECO 75 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-75-mg-gle-en-sachet-164386.html>
113. Arrêté du 14 décembre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
114. VIDAL [Internet]. [cité 6 nov 2023]. KALYDECO 25 mg glé en sachet. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kalydeco-25-mg-gle-en-sachet-210141.html>
115. Mercier JC, Foucaud P. Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. Bull Académie Natl Médecine. juin 2022;206(6):775-86.
116. Cornet M. Etude informatique des effets cliniques et omiques des modulateurs de CFTR dans la mucoviscidose et recherche de nouvelles cibles [Internet] [phdthesis]. Université Paris sciences et lettres; 2022 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://pastel.hal.science/tel-04053509>
117. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor—lvacaftor. Front Pharmacol. 21 mars 2023;14:1158207.
118. Lachenal A, Constant H. Mucoviscidose et médecine personnalisée: l'avancée des thérapies protéiques. [Lyon]: Bibliothèque Lyon 1; 2018.

119. Comment prendre ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) | Informations posologiques [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.orkambi.com/how-to-take-orkambi>
120. VIDAL [Internet]. [cité 21 nov 2023]. ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orkambi-200-mg-125-mg-cp-pellic-164556.html>
121. Avancées thérapeutiques dans la mucoviscidose : de la génétique au traitement personnalisé [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/avancees-therapeutiques-dans-la-mucoviscidose-de-la-genetique-au-traitement-personnalise>
122. CT-17846\_ORKAMBI\_PIC\_INS\_Avis2\_CT17846.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17846\\_ORKAMBI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17846.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17846_ORKAMBI_PIC_INS_Avis2_CT17846.pdf)
123. anx\_159460\_fr.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230704159460/anx\\_159460\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230704159460/anx_159460_fr.pdf)
124. Wang Y, Cai Z, Gosling M, Sheppard DN. Potentiation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl<sup>-</sup> channel by ivacaftor is temperature independent. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 1 nov 2018;315(5):L846-57.
125. Arrêté du 15 février 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
126. Achetez Symkevi\* (tezacaftor/ivacaftor) en ligne - Prix et Coûts Everyone.org [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://fr.everyone.org/symkevi-tezacaftor-ivacaftor>
127. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 nov 2023]. SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor) en association avec KALYDECO (ivacaftor) - Mucoviscidose enfants >6 ans. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3289700/fr/symkevi-tezacaftor/ivacaftor-en-association-avec-kalydeco-ivacaftor-mucoviscidose-enfants-6-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3289700/fr/symkevi-tezacaftor/ivacaftor-en-association-avec-kalydeco-ivacaftor-mucoviscidose-enfants-6-ans)
128. Achetez Kaftrio\* (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) en ligne - Prix et coût des médicaments Everyone.org [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://fr.everyone.org/kaftrio-elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor>
129. registre\_francais\_mucoviscidose\_bilan2022.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_mucoviscidose\\_bilan2022.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_mucoviscidose_bilan2022.pdf)
130. VIDAL [Internet]. [cité 14 nov 2023]. KAFTRIO 75 mg/50 mg/100 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kaftrio-75-mg-50-mg-100-mg-cp-pellic-215740.html>
131. calameo.com [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Cancers : comprendre pour mieux traiter - Magazine de l'Inserm n°55. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/005154450660490d6bc51>
132. 21.10.5-PCRA-Mucoviscidose.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/10/21.10.5-PCRA-Mucoviscidose.pdf>

133. Férec C. La mucoviscidose - Du gène à la thérapeutique. médecine/sciences. 1 juin 2021;37(6-7):618-24.
134. Avancees\_therapeutiques\_muco\_\_11\_2022\_V3.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Avancees\\_therapeutiques\\_muco\\_\\_11\\_2022\\_V3.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Avancees_therapeutiques_muco__11_2022_V3.pdf)
135. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 nov 2023]. KALYDECO (ivacaftor) - Mucoviscidose 6 ans+. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3343182/fr/kalydeco-ivacaftor-mucoviscidose-6-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3343182/fr/kalydeco-ivacaftor-mucoviscidose-6-ans)
136. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2023 [cité 21 nov 2023]. Kaftrio® : mise à jour de la notice. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2023/08/29/kaftrior-mise-jour-de-la-notice-3693>

## Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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.

## Résumé

# La thérapie protéique et les modulateurs du canal CFTR : Une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose

---

La mucoviscidose, aussi appelée fibrose kystique du pancréas, est une maladie génétique rare et létale due à la mutation du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) codant pour la protéine du même nom. En France en 2022, la mucoviscidose touche 7743 patients. Les mutations du gène CFTR perturbent la fonction du canal chlorure CFTR, empêchant le flux habituel d'ions chlorure et d'eau, à l'origine d'une déshydratation du mucus qui deviendra épais et difficile à évacuer.

Il existe plus de 2000 mutations du gène CFTR, à l'origine de différents phénotypes de la maladie. Cette maladie touche de nombreux organes, principalement les voies respiratoires et le système digestif. C'est l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic de la maladie. De nombreux traitements symptomatiques s'attaquant aux conséquences de la maladie existent, tels que les bronchodilatateurs, les mucolytiques, l'antibiothérapie, les anti-inflammatoires, l'oxygénothérapie et la kinésithérapie respiratoire pour la sphère respiratoire ainsi que des extraits pancréatiques et un régime alimentaire hypercalorique pour la sphère digestive et nutritionnelle.

Depuis quelques années, de nouveaux traitements s'attaquant aux causes de la maladie, à savoir les défauts de la protéine CFTR, ont été développés. Il s'agit de la thérapie protéique avec les modulateurs du canal CFTR : Kalydeco®, Orkambi®, Symkevi® et Kaftrio®. Ces médicaments représentent une véritable révolution thérapeutique pour les patients atteints de mucoviscidose qui bénéficient alors d'une meilleure qualité de vie, attestée par la réduction des symptômes et des infections pulmonaires chroniques. En permettant un traitement étiologique de la maladie, les modulateurs du canal CFTR améliorent le pronostic de la maladie en ralentissant sa progression, avant l'arrivée des conséquences pulmonaires irréversibles.

---

**Mots clés :** mucoviscidose, génétique, canal CFTR, poumons, pancréas, thérapie protéique, modulateurs du canal CFTR, Kalydeco®, Orkambi®, Symkevi®, Kaftrio®, potentiateur, correcteur

## Abstract

### **Protein therapy and CFTR channel modulators :**

### **A therapeutic revolution in cystic fibrosis**

---

Cystic fibrosis, also known as cystic fibrosis of the pancreas, is a rare and lethal genetic disorder caused by a mutation in the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene encoding the protein of the same name. In France in 2022, cystic fibrosis affects 7743 patients. Mutations in the CFTR gene disrupt the function of the CFTR chloride channel, preventing the usual flow of chloride ions and water, causing mucus to become dehydrated and difficult to evacuate.

There are more than 2000 mutations in the CFTR gene, which cause different phenotypes of the disease. This disease affects many organs, mainly the respiratory tract and digestive system. It is the respiratory damage that determines the prognosis of the disease. There are many symptomatic treatments that address the consequences of the disease, such as bronchodilators, mucolytics, antibiotic therapy, anti-inflammatories, oxygen therapy and chest physiotherapy for the respiratory sphere, as well as pancreatic extracts and a high-calorie diet for the digestive and nutritional sphere.

In recent years, new treatments have been developed to address the causes of the disease, namely defects in the CFTR protein. This is protein therapy with the CFTR channel modulators: Kalydeco®, Orkambi®, Symkevi® and Kaftrio®. These drugs represent a real therapeutic revolution for cystic fibrosis patients, who then benefit from a better quality of life, as evidenced by the reduction of symptoms and chronic lung infections. By allowing an etiological treatment of the disease, CFTR channel modulators improve the prognosis of the disease by slowing its progression before the onset of irreversible pulmonary consequences.

---

**Keywords: cystic fibrosis, genetics, CFTR channel, lungs, pancreas, protein therapy, CFTR channel modulators, Kalydeco®, Orkambi®, Symkevi®, Kaftrio®, potentiator, corrector**