

Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2022

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement

le 1<sup>er</sup> février 2022 à POITIERS

**par Mademoiselle Phan Thi Coi Marie**

**née le 23 avril 1996**

**La mucoviscidose : évolution de la prise en charge et  
nouvelles approches thérapeutiques**

**Composition du jury :**

**Président** : Madame PAGE Guylène, Professeur des Universités

**Membres** : Monsieur BILAN Frédéric, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier

Monsieur JOYEUX Florian, Docteur en Pharmacie

**Directeur de thèse** : Monsieur THOREAU Vincent, Maître de Conférences

Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2022

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement

le 1<sup>er</sup> février 2022 à POITIERS

par **Mademoiselle Phan Thi Coi Marie**

**née le 23 avril 1996**

**La mucoviscidose : évolution de la prise en charge et  
nouvelles approches thérapeutiques**

**Composition du jury :**

**Président** : Madame PAGE Guylène, Professeur des Universités

**Membres** : Monsieur BILAN Frédéric, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier

Monsieur JOYEUX Florian, Docteur en Pharmacie

**Directeur de thèse** : Monsieur THOREAU Vincent, Maître de Conférences



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

**Maîtres de Conférences Associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

**A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)**

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

**Enseignant d'anglais**

- DEBAIL Didier

## Remerciements

À **Madame Guylène PAGE**, ma présidente de thèse, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse ainsi que pour vos enseignements pendant mes études.

À **Monsieur Vincent THOREAU**, mon directeur de thèse, pour avoir accepté de m'accompagner, merci pour vos conseils avisés et votre disponibilité durant ma thèse.

À **Monsieur Frédéric BILAN**, membre du jury, je vous remercie pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail.

À **Monsieur Florian JOYEUX**, membre du jury, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Quoi de plus beau que de finir ses études auprès d'une personne avec qui j'ai partagé tant d'années, ta présence compte beaucoup pour moi, merci infiniment.

À **mes parents**, pour leur soutien sans faille dans tous mes projets et pour les valeurs que vous m'avez inculquées. Vous m'avez montré que tout est possible si on s'en donne les moyens. C'est grâce à vous que j'en suis là, alors merci. J'espère vous rendre fiers.

À **mes frères, Joseph et Jonathan**, j'ai eu la chance de grandir à vos côtés. Merci d'avoir été présents dans les bons comme dans les mauvais moments, de m'avoir toujours guidée et soutenue.

À **ma famille**, que j'aimerais voir plus souvent, un grand merci.

À **mes amis de fac, Oriane, Valentin, Manon, Florian, Pauline, Adèle, Manon**, je suis heureuse d'avoir pu partager ce chemin ensemble. À nos aventures, nos repas, nos sessions studieuses, nos moments de rigolades et désormais à nos futurs souvenirs. Merci d'avoir été là pour moi, ces années resteront inoubliables.

À **Mélanie**, mon amie d'enfance, pour ta présence après toutes ces années. Pour ton oreille attentive, nos fous rires et nos bons moments partagés. Merci d'être toujours là.

À **mes amies du lycée, Elisa, Manon, Solemne**, même si on ne se voit pas souvent, c'est toujours un plaisir de vous retrouver. Je sais que je peux compter sur vous, merci d'être les personnes que vous êtes.

Un grand merci à **tous les pharmaciens, préparateurs, préparatrices et étudiants** que j'ai pu croiser dans les pharmacies : du COUREAU, AUBERTOT, BARON et MAZIN. Vous m'avez beaucoup appris. Merci de m'avoir si bien accueillie, ce fut un plaisir de travailler ensemble.

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>I. LA MUCOVISCIDOSE.....</b>	<b>15</b>
1. HISTORIQUE : EVENEMENTS CLES DANS LA COMPREHENSION DE LA MALADIE .....	15
2. DESCRIPTION DU GENE ET DE LA PROTEINE CFTR .....	16
2.1. <i>Le gène CFTR</i> .....	16
2.1.1. Transmission de la mucoviscidose.....	16
2.1.2. Classification des mutations génétiques.....	17
2.1.3. Relation entre le génotype et le phénotype .....	18
2.2. <i>La protéine CFTR</i> .....	19
2.2.1. Structure.....	20
2.2.2. Activation de la protéine .....	20
2.2.3. Les différents rôles de la protéine CFTR .....	21
2.2.3.1. Canal anionique.....	21
2.2.3.2. Régulatrice de conductance ionique.....	21
2.2.3.3. Autres rôles .....	22
2.2.4. Localisations de la protéine : physiologie et physiopathologie .....	22
2.2.4.1. L'appareil respiratoire .....	22
2.2.4.2. Le pancréas .....	25
2.2.4.3. Le foie et la bile .....	27
2.2.4.4. Les glandes sudorales.....	28
2.2.4.5. Les voies reproductrices.....	29
3. CLINIQUE .....	30
3.1. <i>Atteinte des voies respiratoires</i> .....	30
3.2. <i>Atteinte hépato-gastro-entérologique : pancréas, foie, tube digestif</i> .....	31
3.2.1. Atteinte du pancréas .....	31
3.2.1.1. Insuffisance pancréatique exocrine (IPE) .....	32
3.2.1.2. Pancréatite aiguë .....	33
3.2.1.3. Diabète.....	33
3.2.2. Atteinte hépato-biliaire .....	34
3.2.3. Atteinte digestive .....	35
3.2.3.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO).....	35
3.2.3.2. Iléus méconial .....	36
3.2.3.3. Syndrome d'occlusion intestinal distal (SOID).....	36
3.2.3.4. La constipation .....	37
3.2.3.5. Le mucocèle appendiculaire.....	37
3.3. <i>Atteinte du tractus génital</i> .....	37

3.4.	<i>Autres manifestations</i> .....	37
4.	DIAGNOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE .....	38
4.1.	<i>Dépistage néonatal</i> .....	38
4.1.1.	Dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR).....	39
4.1.2.	Recherche des mutations génétiques.....	40
4.1.3.	Test de la sueur.....	42
4.1.4.	Interprétation des résultats.....	43
4.2.	<i>Dépistage prénatal</i> .....	44
4.3.	<i>Diagnostic clinique</i> .....	45
4.4.	<i>Examens complémentaires</i> .....	45
5.	SUIVI ET ACCOMPAGNEMENT .....	45
5.1.	<i>Consultation initiale</i> .....	45
5.2.	<i>Suivi par les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)</i> .....	46
5.2.1.	L'état respiratoire .....	47
5.2.2.	L'état nutritionnel et l'atteinte digestive.....	49
5.2.3.	Complications .....	49
5.2.4.	Autres .....	49
5.3.	<i>Education thérapeutique</i> .....	49
5.4.	<i>Accompagnement par les associations de patients</i> .....	50
<b>II.</b>	<b>PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE .....</b>	<b>50</b>
1.	PRISE EN CHARGE RESPIRATOIRE.....	50
1.1.	<i>Kinésithérapie respiratoire</i> .....	50
1.1.1.	Les techniques manuelles.....	50
1.1.2.	Les techniques instrumentales .....	52
1.1.2.1.	Les vibrations thoraciques .....	52
1.1.2.2.	La pression expiratoire positive (PEP).....	52
1.2.	<i>Kinésithérapie à visée musculosquelettique</i> .....	53
1.3.	<i>L'exercice physique</i> .....	54
1.4.	<i>Anti-inflammatoires</i> .....	54
1.4.1.	Corticothérapie orale et intraveineuse.....	54
1.4.2.	Azithromycine.....	54
1.5.	<i>L'aérosolthérapie par nébulisation</i> .....	55
1.5.1.	Systèmes de nébulisations.....	55
1.5.1.1.	Le système pneumatique .....	55
1.5.1.2.	Le système ultrasonique .....	56
1.5.1.3.	Le système à tamis .....	56
1.5.2.	Médicaments destinés à la nébulisation .....	57
1.5.2.1.	Médicaments fluidifiants .....	57
1.5.2.2.	Bronchodilatateurs.....	58
1.5.2.3.	Corticoïdes inhalés .....	58
1.5.2.4.	Anti-infectieux inhalés .....	59

1.6.	<i>Prise en charge de la rhino sinusite chronique et de la polypose nasale</i> .....	59
1.7.	<i>Oxygénothérapie</i> .....	60
2.	PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE ET DIGESTIVE .....	60
2.1.	<i>Adaptation de l'alimentation</i> .....	60
2.2.	<i>Supplémentations</i> .....	62
2.3.	<i>Prise en charge des troubles métaboliques</i> .....	62
2.3.1.	Insuffisance pancréatique exocrine .....	62
2.3.2.	Diabète .....	63
2.4.	<i>Pancréatite aiguë</i> .....	65
2.5.	<i>Prise en charge des troubles digestifs</i> .....	65
2.5.1.	SOID .....	65
2.5.2.	Iléus méconial.....	66
2.5.3.	Prise en charge du reflux gastro-œsophagien (RGO).....	66
2.6.	<i>Traitements des troubles hépatiques</i> .....	67
3.	PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE .....	67
4.	PREVENTION ET TRAITEMENTS DES INFECTIONS .....	68
4.1.	<i>La vaccination en prévention des infections</i> .....	68
4.2.	<i>Traitement des infections</i> .....	70
4.2.1.	Infections à <i>Staphylococcus aureus</i> (SA).....	71
4.2.2.	Infections à <i>Haemophilus influenzae</i> (HI) .....	72
4.2.3.	Infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	73
4.2.4.	Infections fongiques .....	75
5.	LA GREFFE D'ORGANE .....	75
<b>III.</b>	<b>NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES</b> .....	<b>76</b>
1.	THERAPIES CIBLANT LE GENE .....	76
1.1.	<i>La thérapie génique</i> .....	76
1.2.	<i>Edition génique</i> .....	77
2.	THERAPIES CIBLANT L'ARN .....	78
2.1.	<i>Apport de l'ARNm</i> .....	78
2.2.	<i>La thérapie antisens</i> .....	79
2.2.1.	Canal CFTR .....	79
2.2.2.	Modification des canaux ioniques .....	80
2.2.2.1.	Stimulation des canaux chlorure .....	80
2.2.2.2.	Inhibition des canaux sodiques des cellules épithéliales .....	80
3.	LES MODULATEURS DE LA PROTEINE CFTR .....	81
3.1.	<i>Les médicaments commercialisés</i> .....	83
3.1.1.	Efficacité clinique.....	83
3.1.2.	Effets thérapeutiques en conditions réelles .....	86
3.1.3.	Place des modulateurs dans la stratégie thérapeutique .....	87
3.1.4.	Modalités d'administration .....	89
3.1.5.	Surveillance.....	89

3.1.5.1.	Effets indésirables .....	89
3.1.5.2.	Interactions médicamenteuses .....	91
3.1.6.	Conditions de prescription, de délivrance et remboursement .....	94
3.1.7.	Populations particulières .....	94
3.2.	<i>Les modulateurs du CFTR à l'étude</i> .....	94
3.2.1.	Agents de translecture .....	94
3.2.2.	Les stabilisateurs.....	95
3.2.3.	Potentiateurs .....	95
3.2.4.	Amplificateurs.....	96
3.2.5.	Association de modulateurs .....	96
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>97</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>101</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>		<b>110</b>

## Liste des abréviations

- ABC** : Adénosine Triphosphate Binding Cassette
- ABPA** : Aspergillose Bronchopulmonaire Allergique
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AFE** : Augmentation du Flux Expiratoire
- ALD** : Affection Longue Durée
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique
- ARMS** : Amplification Refractory Mutation System
- ARN** : Acide Ribonucléique
- ARNm** : Acide Ribonucléique messenger
- ASC** : Aire Sous la Courbe
- ATP** : Adénosine Triphosphate
- AUDC** : Acide Ursodésoxycholique
- BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- CaCC** : Canaux Chlore activés par le Calcium
- CCC** : Courant Court-Circuit
- CCK** : Cholécystokinine
- CF** : Cystic Fibrosis
- CFQ-R** : Cystic Fibrosis Questionnaire Revised
- CFTR** : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
- CFTR-RD** : CFTR-related disorder
- CI** : Capacité Inspiratoire
- CPT** : Capacité Pulmonaire Totale
- CRCM** : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
- CRF** : Capacité Résiduelle Fonctionnelle
- CRISPR/Cas9** : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/ CRISPR associated 9
- CV** : Capacité Vitale
- CYP450** : Cytochrome P450
- DA** : Drainage Autogène
- DPN** : Différence de Potentiel Nasal

**ECBC** : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats

**EFR** : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

**EI** : Effets Indésirables

**ELPr** : Expiration Lente Prolongée

**EMA** : European Medicines Agency

**ENaC** : Epithelial Na<sup>+</sup> Channel

**EP** : Extraits Pancréatiques

**ETGOL** : Expiration lente Totale à Glotte Ouverte en Latérocubitus

**FIV** : Fécondation In Vitro

**GSNO** : S-nitrosoglutathion

**GSNOR** : S-nitrosoglutathion réductase

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale

**HI** : Haemophilus influenzae

**ICSI** : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïdes

**IUI** : Insémination Intra-Utérine

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IPE** : Insuffisance Pancréatique Exocrine

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

**IV** : Intraveineuse

**LTB4** : Lymphocytes B TCD4

**MCAD** : Medium-Chain-Acyl-CoA-Deshydrogenase

**MESA** : Aspiration Microchirurgicale des Spermatozoïdes Epididymaires

**miARN** : micro Acide Ribonucléique

**NBD** : Nucleotide Binding Domain

**NMD** : Nonsense-mediated mRNA Decay

**OAS** : Oligonucléotides Antisens

**ORCC** : Outwardly Rectifying Chloride Channel

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PA** : Pseudomonas aeruginosa

**PAP** : Pancreatitis Associated Protein

**Pb** : Paire de bases

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PEP** : Pression Expiratoire Positive

**PESA** : Aspiration Percutanée de Sperme Epididymaire

**pH** : Potentiel Hydrogène

**PNN** : Polynucléaires Neutrophiles

**R** : Regulator

**RGO** : Reflux Gastro-Œsophagien

**ROMK** : Renal Outer Medullary K<sup>+</sup> channel

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**SA** : Staphylococcus aureus

**SAMS** : Staphylococcus aureus Méricilline Sensible

**SARM** : Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline

**SOID** : Syndrome d'Occlusion Intestinal Distal

**TIR** : Trypsine Immuno-Réactive

**TLR** : Toll Like Receptor

**TMD** : Trans-Membrane Domain

**UI** : Unité Internationale

**UL** : Unité Lipase

**VC** : Volume Courant

**VEMS** : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

**VPC13** : Vaccin Pneumococcique Conjugué 13-Valent

**VPP23** : Vaccin Pneumococcique Polyosidique Non Conjugué 13-Valent

**VR** : Volume Résiduel

**VRE** : Volume de Réserve Expiratoire

**VRI** : Volume de Réserve Inspiratoire

## Liste des tableaux

TABLEAU 1 : ANTI-INFECTIEUX PAR VOIE INHALEE INDIQUES DANS LA MUCOVISCIDOSE (62) (78) (79) (80) (81) .....	59
TABLEAU 2 : LES VITAMINES LIPOSOLUBLES ET LEUR POSOLOGIE EN FONCTION DE L'AGE (26).....	63
TABLEAU 3 : LES DIFFERENTS TYPES D'INSULINES ET LEUR SPECIFICITE (87) .....	65
TABLEAU 4 : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS A DOSE STANDARD ET A DOUBLE DOSE (88).....	66
TABLEAU 5 : VACCINS CONTRE L'HEPATITE A SELON L'AGE ET LES SPECIALITES UTILISEES (92) .....	69
TABLEAU 6 : SCHEMAS DE VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B SELON L'AGE ET LES SPECIALITES UTILISEES (92) .....	69
TABLEAU 7 : SCHEMAS DE VACCINATION CHEZ LES PERSONNES A RISQUE D'INFECTIONS A PNEUMOCOQUES (92) .....	70
TABLEAU 8 : ANTIBIOTIQUES PER OS DIRIGES CONTRE LES SAMS DANS LA MUCOVISCIDOSE (LISTE NON EXHAUSTIVE) (76) .....	72
TABLEAU 9 : ANTIBIOTIQUES DIRIGES CONTRE PSEUDOMONAS AERUGINOSA ET LEUR POSOLOGIE (LISTE NON EXHAUSTIVE) (76) (75)74	
TABLEAU 10 : POSOLOGIE DE L'IVACAFOR KALYDECO® EN FONCTION DU POIDS ET DE L'AGE DU PATIENT (102) .....	87
TABLEAU 11 : POSOLOGIE DE L'ORKAMBI® EN FONCTION DU POIDS ET DE L'AGE DU PATIENT (111) .....	88
TABLEAU 12 : POSOLOGIE DU SYMKEVI® EN FONCTION DU POIDS ET DE L'AGE DU PATIENT (115) .....	88
TABLEAU 13 : POSOLOGIE DU KAFTRIO® ASSOCIE AU KALYDECO® EN FONCTION DE L'AGE DU PATIENT (116) .....	88
TABLEAU 14 : ADAPTATION POSOLOGIQUE DES MODULATEURS DU CFTR SELON LE SCORE DE CHILD-PUGH (102) (111) (115) (116) .....	90
TABLEAU 15 : ADAPTATION POSOLOGIQUE DES MODULATEURS DU CFTR ASSOCIE AUX INHIBITEURS ET AUX INDUCTEURS DU CYP 3A (102) (115) (116) .....	92
TABLEAU 16 : INTERACTIONS ET RECOMMANDATIONS EN CAS D'ASSOCIATION DE L'ORKAMBI® AVEC DES SUBSTRATS DU CYP3A (62) (111) .....	93
TABLEAU 17 : LES VARIATIONS DE SEQUENCE EN FONCTION DE LEUR CLASSIFICATION PHENOTYPIQUE (58) .....	99
TABLEAU 18 : CLASSIFICATION DE CHILD-PUGH DE LA SEVERITE DES MALADIES HEPATIQUES (62) .....	99
TABLEAU 19 : MUTATIONS CIBLEES PAR LES MODULATEURS DU CFTR EN NOMENCLATURE INTERNATIONALE ET TRADITIONNELLE (102) (111) (115) (116) .....	100

## Liste des figures

FIGURE 1 : TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RECESSIVE DE LA MUCOVISCIDOSE.....	16
FIGURE 2 : LES CLASSES DE MUTATIONS DE LA PROTEINE CFTR (10) .....	18
FIGURE 3 : SYNTHÈSE ET ACTIVATION DE LA PROTEINE CFTR (15) .....	19
FIGURE 4 : STRUCTURE DE LA PROTEINE CFTR (16).....	20
FIGURE 5 : LE LIQUIDE DE SURFACE DES VOIES RESPIRATOIRES ET RÔLE DU CFTR (20) .....	23
FIGURE 6 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE DES VOIES RESPIRATOIRES CAUSÉE PAR UN DÉFAUT DU CFTR (24).....	25
FIGURE 7 : LE PANCRÉAS EXOCRINE ET LA PROTEINE CFTR (12) .....	27
FIGURE 8 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE (30).....	28
FIGURE 9 : ARBRE DÉCISIONNEL EN FONCTION DE LA VALEUR DE LA TRYPSINE IMMUNO-REACTIVE (TIR) (53).....	40
FIGURE 10 : GUIDE DU KIT ELUCIGÈNE CF30V2 (A GAUCHE) ET EXEMPLE DU RÉSULTAT DE L'ELECTROPHORÈSE D'UN PATIENT APRES PCR ALLELE SPÉCIFIQUE (A DROITE) (61).....	41
FIGURE 11 : ARBRE DÉCISIONNEL DU DÉPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE (58) .....	44
FIGURE 12 : GRAPHIQUE DES VOLUMES PULMONAIRES LORS DU CYCLE RESPIRATOIRE EN FONCTION DU TEMPS (65).....	47
FIGURE 13 : SCHEMA DE LA PRESSION EXPIRATOIRE POSITIVE CONTINUE AVEC LE PEP MASQUE® (72).....	53
FIGURE 14 : SCHEMA D'UN FLUTTER® (72).....	53
FIGURE 15 : DESCRIPTION D'UN SYSTÈME DE NEBULISATION PNEUMATIQUE (77) .....	55
FIGURE 16 : DESCRIPTION D'UN SYSTÈME DE NEBULISATION ULTRASONIQUE A « DOUBLE CUVE » (77).....	56
FIGURE 17 : DESCRIPTION D'UN NEBULISSEUR A TAMIS VIBRANT (77).....	57
FIGURE 18 : CALENDRIER DES VACCINATIONS OBLIGATOIRES CHEZ LES NOURRISSONS 2021 (93).....	69
FIGURE 19 : LE SYSTÈME D'ÉDITION GÉNIQUE CRISPR/CAS9 (98) .....	78
FIGURE 20 : PRINCIPE DU MIARN .....	80
FIGURE 21 : LES NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES ET LEUR CIBLE (96) .....	82

## INTRODUCTION

La mucoviscidose est considérée comme la maladie génétique grave à transmission autosomique récessive la plus fréquente chez les populations d'origine européenne, elle concerne 1 nouveau-né sur 4000 (1).

Il s'agit d'une maladie héréditaire touchant principalement les voies respiratoires et le système digestif. La gravité de la maladie s'explique par des symptômes invalidants et des complications importantes, qui se développent de manière précoce dans l'enfance. Elle est causée par une mutation du gène qui code pour une protéine transmembranaire appelée protéine CFTR (pour *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* en anglais), elle agit comme un canal chlorure à la surface des cellules épithéliales.

Alors que la mucoviscidose était une maladie infantile il y a encore quelques années, désormais plus de 50% des patients ont plus de 18 ans (2). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : la mise en place d'un dépistage néonatal systématique qui assure une prise en charge précoce du patient, la création de Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) qui permettent de centraliser les soins prodigués par une équipe pluridisciplinaire, et aussi l'avancée de la recherche qui va accroître davantage le pronostic de la maladie.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence l'évolution de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose grâce aux progrès de la recherche.

Dans un premier temps, nous décrirons les différents aspects de la maladie, que ce soit sa physiopathologie, son diagnostic en passant par sa description clinique. Dans un second temps, nous aborderons la prise en charge symptomatique de la mucoviscidose qui a longtemps occupé une place centrale dans la stratégie thérapeutique. Et enfin, nous terminerons par développer les nouvelles approches thérapeutiques, existantes et à venir.

# I. La mucoviscidose

## 1. Historique : évènements clés dans la compréhension de la maladie

Les premiers symptômes de la maladie ont déjà été observés depuis plusieurs siècles sans pour autant les rattacher à une pathologie précise. Dès la fin du XIV<sup>ème</sup> siècle, plusieurs écrits issus de la littérature considéraient que les enfants ayant une « peau salée » étaient touchés par la sorcellerie et qu'ils étaient voués à mourir prématurément. Entre la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle et le XVIII<sup>ème</sup> siècle, plusieurs autopsies pratiquées chez de jeunes enfants « ensorcelés » présentant des symptômes de dénutrition ont conclu que la cause du décès était liée au pancréas cirrhotique (3).

En 1938, Dorothy Andersen a été la première à considérer la mucoviscidose comme une maladie à part entière en la nommant la « fibrose kystique du pancréas », les symptômes digestifs liée à l'atteinte pancréatique ayant longtemps fait penser à une maladie cœliaque. Cependant, en 1945, Sydney Farber va la renommer « mucoviscidose » (du latin *mucus* signifiant « mucus », *viscosus* pour « visqueux »), concluant ainsi que la maladie ne touche pas uniquement le pancréas, contrairement à ce qui était observé auparavant, mais que l'altération de la production de mucus est généralisée (3). Les infections respiratoires à répétition vont être identifiées comme étant l'une des principales manifestations de la maladie et l'utilisation des antibiotiques va s'avérer indispensable à la survie du patient (4).

Dans l'année qui suivit, des études menées sur la famille des patients atteints de la mucoviscidose par Dorothy Andersen ont permis de déduire qu'il s'agissait d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive (3).

Durant la vague de chaleur ayant touché la ville de New York en août 1948, le pédiatre Paul di Sant'Agnesse décrit les déséquilibres ioniques (notamment le chlorure et le sodium) dans la sueur des patients atteints de mucoviscidose, puis il développa une technique pour diagnostiquer cette anomalie. Cette technique, améliorée par Gibson et Cooke en 1959, fut appelée test de la sueur et elle est encore utilisée aujourd'hui pour le diagnostic (son principe sera développé en 4.1.3) (3).

Puis dans les années 80, Michael Knowles et son équipe mettent en évidence une anomalie de transport du chlore et du sodium liée à un défaut de perméabilité des canaux chlorures dans les cellules épithéliales respiratoires. Les symptômes observés dans les différents

organes sont dus à des déséquilibres ioniques, eux-mêmes responsables de l'accumulation de mucus. Ce phénomène sera également observé par Quinton au niveau des glandes sudoripares (3). Le gène responsable de la mucoviscidose ne sera isolé qu'en 1989 par les équipes des docteurs Tsui, Riordan et Collins, permettant une meilleure compréhension de l'étiologie de la pathologie (4).

## 2. Description du gène et de la protéine CFTR

### 2.1. Le gène CFTR

Le gène CFTR est situé sur le bras long (q) du chromosome 7 (7q31). Il se compose de 27 exons, qui s'étendent sur 250 kilobases, et il code pour la protéine portant le même nom, signifiant *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (1).

#### 2.1.1. Transmission de la mucoviscidose

Le chromosome porteur de la mutation est le chromosome 7. La mucoviscidose se transmet de manière récessive, c'est-à-dire que les parents doivent être tous deux porteurs du gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission.

Ainsi, seul un enfant ayant hérité du gène mutant de chacun de ses parents sera atteint de la mucoviscidose, ce risque étant estimé à 1 sur 4. Si l'un des parents seulement transmet son gène muté, alors l'enfant est dit « porteur sain », c'est-à-dire qu'il ne développera pas la maladie mais il pourra transmettre la mutation à sa descendance. On estime alors la probabilité de ce cas à 1 sur 2. Dans le dernier cas de figure, si aucun des parents ne transmet le gène défectueux, l'enfant ne sera pas porteur du gène défectueux et ne développera pas la maladie (probabilité d'une chance sur 4). Qu'il s'agisse ou non d'une première grossesse, le risque reste le même (5) (Figure 1).

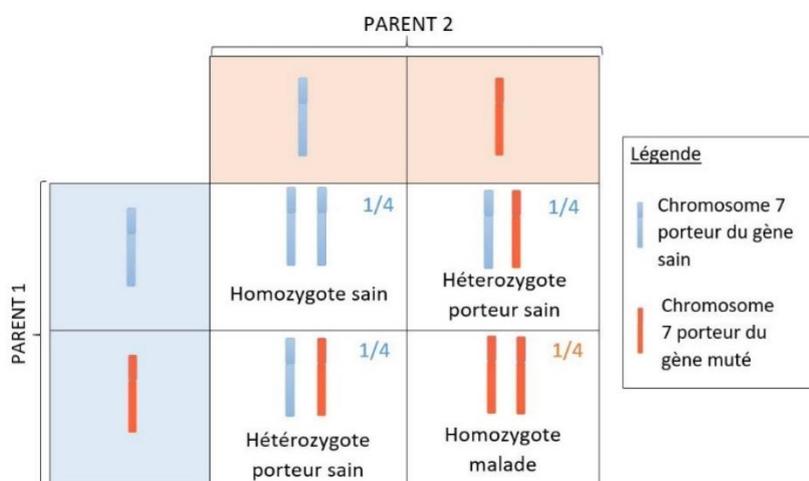


Figure 1 : Transmission autosomique récessive de la mucoviscidose

### 2.1.2. Classification des mutations génétiques

Il existe plus de 2000 altérations différentes du gène CFTR, répertoriées dans la base de données *Cystic Fibrosis Mutation Database* (<http://www.genet.sickkids.on.ca/>). Elles sont classées en 6 classes selon leur type de mutation, l'effet qui en résulte sur le fonctionnement de la protéine ainsi que sur la quantité de CFTR pouvant atteindre la surface de la cellule :

- Classe I : défaut de synthèse de la protéine, qui n'est donc pas exprimée à la surface des cellules épithéliales résultant de mutations non-sens ou de décalages du cadre de lecture sur l'ARNm produisant des codons stop prématurés. Cette classe représente 5 à 10% des personnes atteintes de mucoviscidose. C'est le cas pour les mutations p.Gly542X et p.Arg553X.
- Classe II : absence d'expression d'une protéine fonctionnelle due à un défaut de maturation. La protéine défectueuse sera dégradée par le protéasome avant même son transport à la surface cellulaire. Cette classe comprend la plus courante des mutations du gène CFTR : la mutation p.Phe508del qui correspond à un défaut de repliement de la protéine suite à une délétion de la phénylalanine en position 508 (6). En effet 83,2% des patients ont au moins une copie de cette mutation en 2019 en France (2).
- Classe III : synthèse et expression d'une protéine fonctionnelle à la surface de la cellule mais défaut d'ouverture/fermeture du canal CFTR lié à un problème de régulation (par exemple p.Gly551Asp), aussi appelée mutations « *gating* ». Cette classe représente 2 à 5% des cas.

Les mutations de ces 3 classes entraînent l'absence de protéine CFTR fonctionnelle, ainsi on parle de forme « sévère » de la maladie (6).

- Classe IV : la protéine est exprimée à la surface de la membrane plasmique mais sa conductance des ions chlorures est altérée (p.Arg117His).
- Classe V : synthèse réduite lié à un défaut d'épissage (p.Ala455Glu) (7).
- Classe VI : ces mutations conduisent à un défaut de stabilité de la protéine qui sera peu exprimée à la surface de la membrane cellulaire du fait d'un accroissement de son *turn-over* (p.Asn287Tyr) (8).

Ici la protéine est présente mais son activité est réduite, on parle de forme « modérée » de la maladie (*Figure 2*).

Certaines mutations présentent des caractéristiques communes à plus d'une classe. C'est le cas de la mutation p.Phe508del, elle engendre un défaut de maturation (classe II) et un défaut fonctionnel d'ouverture à la surface cellulaire (classe III). La mutation p.Arg117His est souvent décrite comme une mutation conduisant à une amplitude de courant ionique réduite (classe IV), mais aussi à une faible probabilité d'ouverture (classe III) (9).

	Normal	I	II	III	IV	V	VI
<b>Défaut du CFTR</b>		Absence de protéine CFTR fonctionnelle	Défaut de trafic intracellulaire du CFTR	Défaut de régulation du CFTR	Diminution de la conductance membranaire	Réduction de la synthèse de protéine CFTR	Diminution de la stabilité membranaire de la protéine CFTR
<b>Type de mutation</b>		Mutation non sens (décalage du cadre de lecture, codon stop prématuré)	Mutation faux-sens (défaut de maturation)	Mutations faux-sens (changement d'acide aminé)	Mutations faux-sens (changement d'acide aminé)	Mutations faux-sens (défaut d'épissage)	Mutations faux-sens (changement d'acide aminé)
<b>Exemples de mutation</b>		Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Figure 2 : Les classes de mutations de la protéine CFTR (10)

### 2.1.3. Relation entre le génotype et le phénotype

Il existe une variabilité de phénotype pour les personnes ayant le même génotype. Le classement des mutations CFTR ne permet pas de prédire l'expression clinique ni le pronostic de la maladie chez chaque patient, puisque des paramètres environnementaux et la présence de gènes modificateurs rentrent en jeu (11).

Cependant, il a été démontré que l'atteinte pancréatique est directement liée au génotype. Les mutations de classe IV, V et VI sont associées à une fonction pancréatique résiduelle même si la seconde mutation est dite sévère, ce qui est le cas pour les mutations de classes I, II, III pour lesquelles on observe une insuffisance pancréatique. Cependant il existe des exceptions : une petite proportion (2 à 3%) de personnes ayant des mutations dites « sévère » dans leurs 2 allèles ont une fonction pancréatique résiduelle, bien que dans la majorité des cas cela va évoluer progressivement en une insuffisance pancréatique (12).

De plus, on considère que les mutations de classe IV, V et VI sont dominantes phénotypiquement. Leur atteinte est dite « modérée » par rapport aux autres mutations car, comme vu précédemment, la protéine CFTR possède encore une activité résiduelle. Dans le cas où le patient est porteur de 2 mutations différentes sur ses 2 gènes, il est dit hétérozygote composite. S'il présente une mutation de classe II dans l'un de ses gènes et une mutation de classe V dans son autre gène, l'enfant aura une moindre atteinte par rapport à une seconde personne ayant 2 mutations de classe II. Cet exemple démontre qu'une restauration dans la fonction de la protéine, même partielle, pourrait être bénéfique pour les patients (13).

## 2.2. La protéine CFTR

Le gène CFTR est transcrit en ARN messenger dans le noyau cellulaire. Puis l'ARNm va migrer dans le réticulum endoplasmique afin d'être traduit en une protéine de 1480 acides aminés. Dans ce compartiment, elle va subir plusieurs étapes de glycosylation et de repliement complexes pour obtenir une protéine fonctionnelle. La protéine va ensuite migrer via des vésicules vers l'appareil de Golgi afin de recevoir les dernières modifications post-traductionnelles. Elle sera ensuite adressée à la membrane plasmique apicale pour y remplir sa fonction (14) (Figure 3).

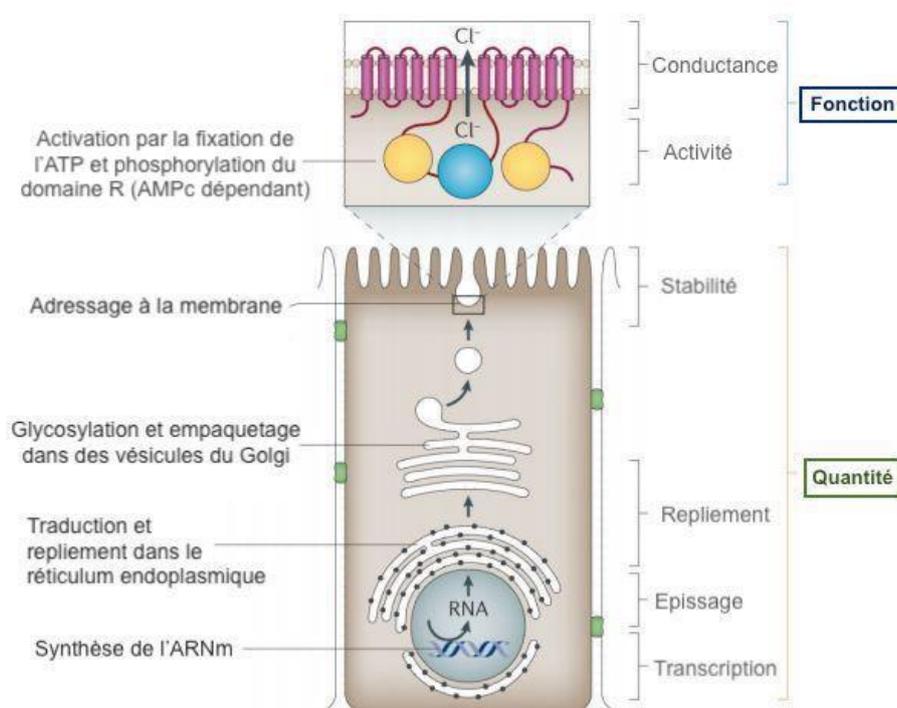


Figure 3 : Synthèse et activation de la protéine CFTR (15)

### 2.2.1. Structure

Cette protéine appartient à la famille des protéines ABC (*ATP Binding Cassette*), dont le rôle est de transporter différents substrats, aussi bien des vitamines, des lipides, des drogues que des ions. Ces protéines nécessitent l'utilisation d'ATP pour permettre ce transport.

Les protéines ABC s'organisent en 4 domaines (*Figure 4*) :

- 2 domaines transmembranaires (appelés TMD1 et TMD2 pour *Trans-Membrane Domain*) permettant leur ancrage dans la membrane plasmique. Ils comprennent chacun 6 segments transmembranaires et vont former le canal ionique chez la protéine CFTR.
- 2 domaines de fixation des nucléotides situés à la face cytoplasmique (appelés NBD1 et NBD2 pour *Nucleotide Binding Domain*) régulant l'activité de la protéine, qui interagissent avec l'ATP.

On distingue un domaine R (*Regulator*) spécifique à la protéine CFTR qui permet l'ouverture du canal après sa phosphorylation et son interaction avec un domaine NBD, couplé avec l'ATP. Il régule la fonction du canal CFTR (1).

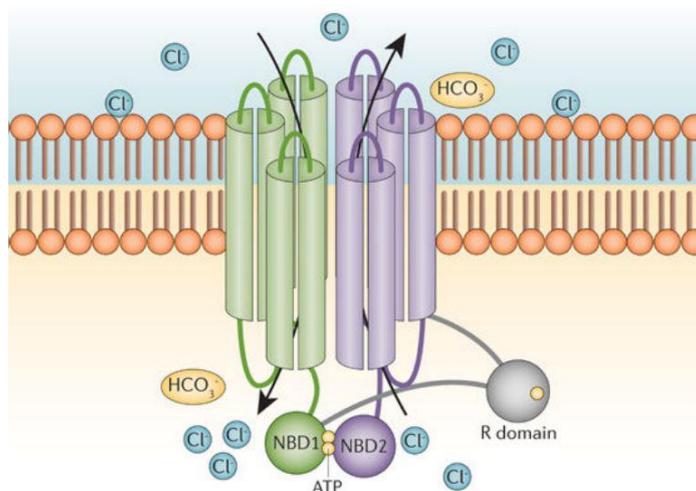


Figure 4 : Structure de la protéine CFTR (16)

### 2.2.2. Activation de la protéine

L'ouverture du canal nécessite une augmentation de l'AMPc intracellulaire, ce qui est déclenché via des ligands tels que la noradrénaline ou l'adénosine par exemple (17). S'ensuit la phosphorylation du domaine R par la protéine kinase A (PKA), protéine activée par l'AMPc. L'ATP en se fixant sur les domaines NBD, va provoquer leur changement de conformation pour permettre l'ouverture du canal. La fermeture du canal se fait suite à une hydrolyse de l'ATP,

ce qui provoque une séparation des domaines NBD et rétablit la conformation initiale des domaines TMD (14).

### **2.2.3. Les différents rôles de la protéine CFTR**

#### **2.2.3.1. Canal anionique**

Son rôle principal est celui de canal chlorure dépendant de l'AMPC, c'est-à-dire qu'elle régit les mouvements des ions chlorures entre les milieux extracellulaire et intracellulaire au niveau de la face apicale des épithéliums sur lesquels elle est présente (6). Dans les épithéliums sécrétoires, les transferts d'ions chlorures et d'eau se font de la membrane basale à la membrane apicale. Le chlore va s'accumuler dans la cellule à partir de la membrane basale, ensuite il sera sécrété de l'autre côté par la membrane apicale, selon le gradient électrochimique, à travers le pore formé par la protéine CFTR. L'eau va suivre par osmose de manière passive par la voie paracellulaire. Cela confère une hydratation des sécrétions muqueuses nécessaires au bon fonctionnement du système ciliaire des épithéliums.

Dans les épithéliums absorbant comme les glandes sudoripares, le flux transépithélial de chlorure de sodium s'effectue dans l'autre sens, c'est-à-dire du pôle apical au pôle basal (1).

Le canal CFTR est également perméable à d'autres anions tels que les ions bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ), de façon moins importante que les ions chlorures. Ils participent à la régulation du pH luminal (18).

#### **2.2.3.2. Régulatrice de conductance ionique**

La protéine CFTR intervient de manière indirecte sur plusieurs canaux en assurant leur régulation.

C'est le cas du canal ENaC (*Epithelial Na<sup>+</sup> Channel*), sensible à l'amiloride, dont l'action est inhibée par la protéine CFTR. Le canal est responsable de la réabsorption de sodium au pôle apical des cellules épithéliales. Le déséquilibre des charges causé par l'entrée de sodium induit, par pression osmotique, l'absorption d'eau. Le sodium entrant sera lui transporté par le transporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dans la membrane basale. Cette régulation permet de maintenir une hydratation correcte des sécrétions (1).

De plus, le CFTR intervient sur le canal chlorure rectifiant sortant ou ORCC (*Outwardly Rectifying Chloride Channel*), impliqué dans la sortie active de chlore à l'extérieur de la cellule. L'activation du canal par la PKA nécessite une protéine CFTR fonctionnelle. Comme autre canal

chlorure, on retrouve aussi les canaux CaCC qui assurent le transport de chlore activés par le  $\text{Ca}^{2+}$ , dont le fonctionnement est régulé également par interaction avec la protéine CFTR.

D'autres canaux sont contrôlés par le CFTR, notamment le canal  $\text{K}^+$  dépendant de l'ATP (ROMK pour *Renal Outer Medullary K<sup>+</sup> channel*) dont le rôle est de transporter le potassium en dehors de la cellule, et les aquaporines qui sont responsables des mouvements d'eau à travers l'épithélium (4).

### **2.2.3.3. Autres rôles**

Il a été démontré que la protéine CFTR est impliquée dans le contrôle des processus d'endocytose et d'exocytose dans la cellule. De plus, sa présence dans la membrane des vésicules intracellulaires permet la régulation du pH intracellulaire et intravésiculaire (4). Enfin, il régule l'expression de certaines cytokines pro-inflammatoires et la réponse au stress oxydant par la perméabilité du canal au glutathion (18).

Ainsi, la protéine CFTR possède un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie dans la cellule épithéliale.

### **2.2.4. Localisations de la protéine : physiologie et physiopathologie**

Le canal anionique CFTR régule la sécrétion et l'absorption de plusieurs ions et d'eau au niveau des épithéliums, notamment ceux ayant une fonction exocrine : au niveau des voies respiratoires, du pancréas, du foie, des glandes sudoripares et des voies reproductrices.

#### **2.2.4.1. L'appareil respiratoire**

##### ➤ Physiologie

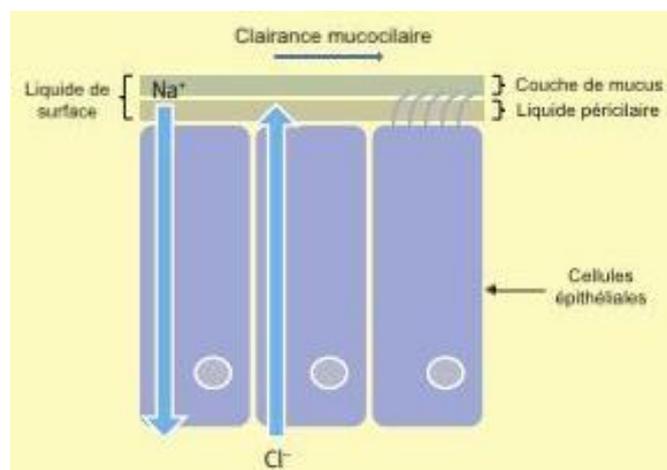
L'ensemble de l'appareil respiratoire est recouvert d'une muqueuse composée de cellules épithéliales dont la nature est variable selon leur localisation. Elle assure différents rôles : la protection des voies respiratoires via la clairance mucociliaire, la régulation des flux d'eau et d'ions, enfin la sécrétion de molécules de défense contre les pathogènes (19).

Le drainage mucociliaire est un mécanisme de défense de l'organisme qui consiste à nettoyer et protéger les voies respiratoires des particules étrangères ayant pénétré via l'inspiration pour éviter qu'elles atteignent les alvéoles pulmonaires, que ce soit des particules indésirables, des virus ou des bactéries (20).

Ainsi pour remplir son rôle, la muqueuse respiratoire est recouverte d'un liquide de surface qui se décompose en 2 parties (*Figure 5*) :

- Une couche de liquide périciliaire au contact des cellules ciliées, qui repose directement sur la partie apicale des cellules épithéliales. Sa consistance fluide fait qu'il agit comme un lubrifiant pour assurer un battement ciliaire efficace.
- Une couche de mucus située au-dessus du liquide périciliaire, composé de mucines qui lui confèrent son aspect visqueux et élastique. Celle-ci emprisonne les particules indésirables et les pathogènes. Ce mucus va être transporté par le battement des cils vibratiles. Ainsi, il sera propulsé le long des voies respiratoires pour être éliminé (19).

Le liquide de surface est principalement sécrété par les glandes sous-muqueuses, situées dans la trachée cartilagineuse et les bronches. Cependant, les cellules épithéliales jouent un rôle de régulation du volume final et de la composition du liquide de surface via les transports d'eau et d'ions notamment par la protéine CFTR (17). Les ions participant à l'hydratation du liquide de surface sont les ions sodium et les ions chlorures. Les ions bicarbonates vont eux assurer le maintien d'un pH défavorable à la prolifération de pathogènes. Ils agissent aussi sur la consistance du mucus puisque la protéine structurante du mucus, la mucine, nécessite des ions bicarbonates pour assurer son expansion et lui conférer son aspect de gel (14).



*Figure 5 : Le liquide de surface des voies respiratoires et rôle du CFTR (20)*

La présence de protéines antimicrobiennes et d'anti-oxydants, tels que le glutathion et les défensines par exemple, vient compléter la composition du liquide de surface et participe à la protection de l'organisme contre les pathogènes (16).

### ➤ Physiopathologie

Plusieurs facteurs participent à la symptomatologie respiratoire.

Du fait de sa fonction de canal anionique, une anomalie de la protéine CFTR conduit à une diminution de la sécrétion d'ions chlorures et à une réabsorption importante de sodium, ce qui a pour conséquence la déshydratation du liquide de surface des voies respiratoires (6). Le mucus périciliaire, plus épais et riche en nutriments, va adhérer aux parois des voies respiratoires. Ainsi, la clairance mucociliaire sera impactée, créant un milieu favorable à la colonisation des pathogènes. Pour les éliminer, l'organisme va produire davantage de mucus, responsable d'une hyperplasie des cellules glandulaires séreuses et calciformes (21).

La diminution du pH du liquide de surface, liée à l'action du CFTR sur la sécrétion d'ions bicarbonates, empêche l'action des défensines, sensibles à l'acidification du pH (16) destiné à assurer la défense anti-infectieuse (13).

Bien qu'il ne soit pas encore élucidé si l'infection précède l'inflammation, il est clair que la colonisation de pathogènes entretient un environnement pro-inflammatoire. Les processus de défenses mis en place localement étant peu efficaces, les polynucléaires neutrophiles (PNN), vont être mobilisés de manière importante dans le foyer de l'infection par des cytokines pro-inflammatoires tels que l'interleukine 6, l'interleukine 8 et les leucotriènes LTB<sub>4</sub>. Ces cytokines sont produites après la fixation des pathogènes sur le récepteur TLR (*Toll Like Receptor*) des cellules épithéliales comme c'est le cas pour l'interleukine 8, ou par dégradation des phospholipides membranaires par les ROS (pour *Reactive Oxygen Species*, aussi appelées « espèces oxygénées réactives ») pour les leucotriènes LTB<sub>4</sub>. Les PNN, suite à la reconnaissance de la bactérie, sécrètent des protéases (élastase, métalloprotéases) afin de dégrader la paroi extracellulaire des bactéries pour la rendre poreuse, et des protéines antimicrobiennes (défensines, lactoferrines). Ils génèrent ensuite des espèces oxygénées réactives (ROS) pour lyser la bactérie. Habituellement, les antiprotéases inhibent l'action des protéases. Or, dans le cas de la mucoviscidose, les protéases sont en excès et leur rétrocontrôle par les antiprotéases reste insuffisant, ce qui participe à l'altération des cellules pulmonaires. Les PNN vont persister dans les lieux de l'inflammation, car ils stimulent leur propre recrutement via la sécrétion de LTB<sub>4</sub>. Ils empêchent aussi leur élimination par le biais de l'élastase neutrophile qui dégrade les récepteurs des macrophages. On estime que l'élastase neutrophile est l'un des facteurs responsables des lésions pulmonaires retrouvées chez les patients (22) (*Figure 6*). Le canal CFTR anormal sera également moins perméable au glutathion qui ne pourra assurer son rôle de détoxification des espèces oxygénées réactives

(ROS). Les systèmes anti-oxydants encore existants vont être dépassés et les ROS vont entretenir l'inflammation (23).

Il s'agit donc d'un phénomène délétère qui s'auto-entretient : le défaut en CFTR entraîne une altération de la clairance mucociliaire, lui-même responsable de la colonisation des voies respiratoires par les pathogènes, conduisant à une réponse inflammatoire intense principalement dominée par les polynucléaires neutrophiles qui altèrent l'épithélium respiratoire (16).

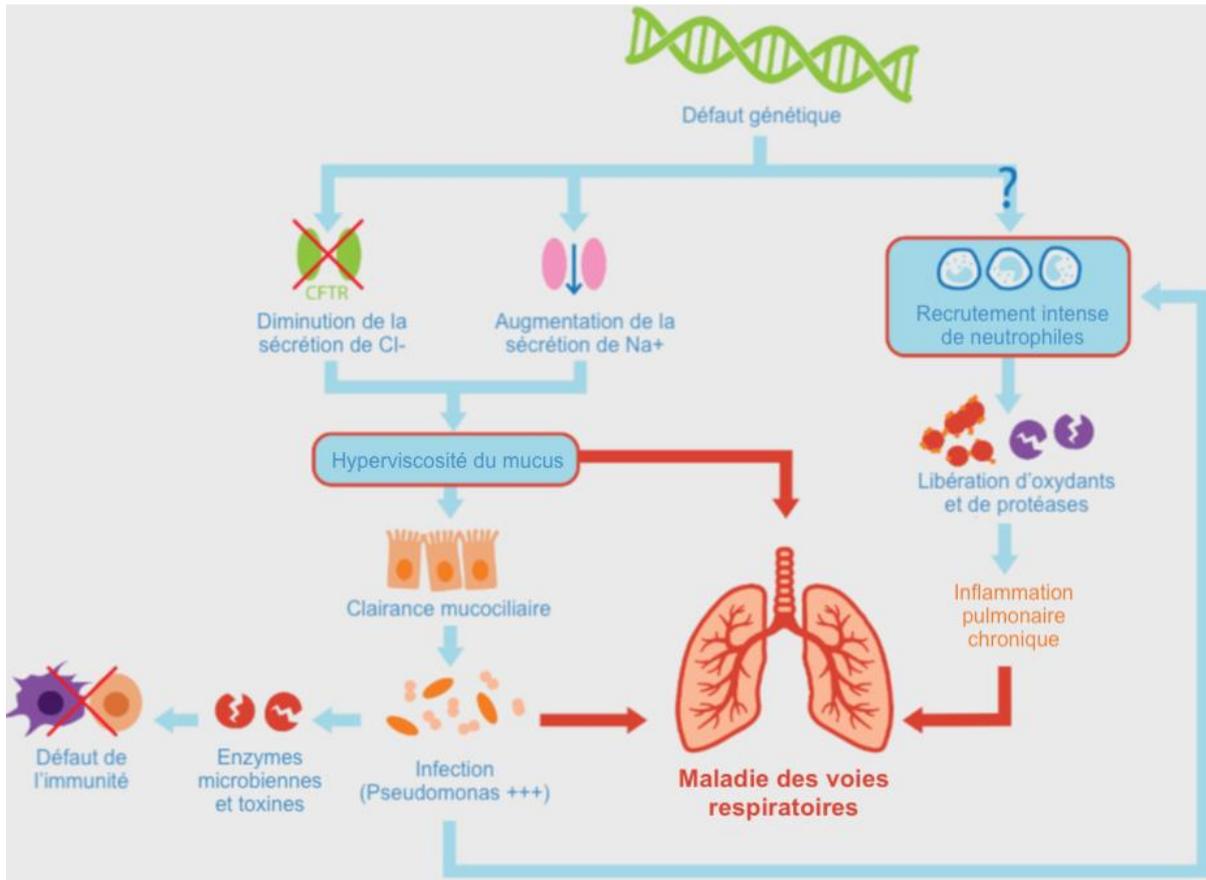


Figure 6 : Physiopathologie de l'atteinte des voies respiratoires causée par un défaut du CFTR (24)

#### 2.2.4.2. Le pancréas

##### ➤ Physiologie

Le pancréas est une glande amphicrine qui assure 2 fonctions différentes selon le type de populations cellulaires : une fonction exocrine et endocrine.

La fonction endocrine est assurée par les îlots de Langerhans dont le rôle est de synthétiser et de libérer des hormones dans la circulation sanguine. On distingue notamment les cellules  $\beta$  qui synthétisent de la pro-insuline, précurseur de l'insuline, qui régule la glycémie dans le

corps. Les cellules  $\alpha$  sécrètent le glucagon, une hormone hyperglycémisante. Ces cellules ne présentent pas de canaux CFTR, leur fonction sera ainsi préservée dans un premier temps.

Quant au pancréas exocrine, il assure une fonction de digestion et d'absorption des nutriments (25). Pour cela, il se compose de 2 types de cellules : les acini qui entourent la lumière du canal et les cellules ductales qui tapissent le canal pancréatique. Les acini sécrètent de grandes quantités de protéines dans la lumière sous forme d'enzymes digestives (12), notamment l'amylase, les protéases et les lipases qui contribuent respectivement à la digestion des glucides, des protéines et des lipides (25). Ensuite, les cellules ductales, cellules épithéliales exprimant les canaux CFTR, sont chargées de sécréter des ions chlorures et bicarbonates pour ajuster la composition du liquide pancréatique. Cela va permettre le passage passif d'eau selon un gradient osmotique dans la lumière du conduit afin de solubiliser les protéines en une solution alcaline, permettant ainsi son écoulement le long des canaux pancréatiques, jusqu'aux intestins. Les ions bicarbonates aident à ajuster le pH de manière optimale pour permettre le bon fonctionnement des enzymes digestives (12).

Une fois que les aliments arrivent dans le duodénum après digestion par l'estomac, la sécrétion pancréatique est stimulée par 2 hormones : la sécrétine et la cholécystokinine (CCK). La sécrétine assure l'augmentation de l'AMPc dans les cellules ductales et régule ainsi la protéine CFTR. La cholécystokinine stimule quant à elle les acini dans la sécrétion de liquide pancréatique (25).

#### ➤ Physiopathologie

Un dysfonctionnement ou une absence de protéine CFTR va entraîner une diminution du transport de chlorure et de bicarbonate, qui seront en quantité insuffisante dans le canal ductulaire pour solubiliser les protéines issues des acini. Ainsi le suc pancréatique aura un volume réduit avec une concentration importante de protéines. Celles-ci vont précipiter dans les canaux pancréatiques causant une obstruction des petits canaux pancréatiques jusqu'à s'étendre au canal pancréatique principal, empêchant ainsi la libération des enzymes pancréatiques dans l'intestin (*Figure 7*).

Ces anomalies pancréatiques apparaissent *in utero*, puis la destruction du pancréas progresse après la naissance (12). Les acini sont détruits secondairement par un phénomène d'autodigestion et conduisent à terme à une fibrose générale de la glande. C'est ainsi que les

cellules pancréatiques assurant la fonction endocrine peuvent être touchées secondairement (26).

La diminution de la sécrétion d'ions bicarbonates provoque une acidification du duodénum. Celle-ci contribue à l'inactivation des enzymes pancréatiques, à la précipitation des acides biliaires et à un développement de l'iléus méconial, qui correspond à une occlusion de l'intestin grêle par les premières selles du nourrisson, aussi appelées méconium (12).

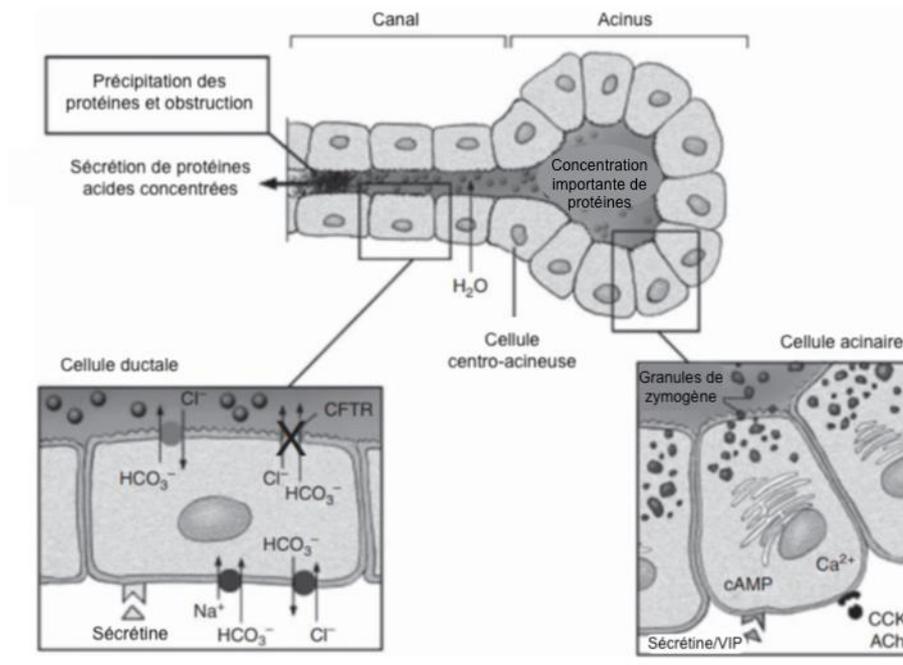


Figure 7 : Le pancréas exocrine et la protéine CFTR (12)

### 2.2.4.3. Le foie et la bile

La bile est un liquide digestif produit par les hépatocytes dans le foie. Elle associe une combinaison d'acides biliaires, de bilirubine conjuguée, de cholestérol, de phospholipides, des ions et d'eau. Elle va ensuite circuler dans les canalicules avant d'atteindre le canal hépatique commun où la bile s'écoule pour rejoindre la vésicule biliaire afin d'y être stockée. La composition biliaire va être ajustée au niveau des cholangiocytes qui tapissent les canaux biliaires par des processus de sécrétion et d'absorption régulés par des hormones. La protéine CFTR, présente à la surface de l'épithélium biliaire, sécrète des ions bicarbonates afin d'alcaliniser et fluidifier la bile pour qu'elle puisse circuler librement. Les principales fonctions de la bile sont de faciliter l'absorption des lipides, en décomposant les lipides de grande taille en molécules de plus petite taille, et en éliminant les déchets de l'organisme tels que le cholestérol (sous forme d'acides biliaires) et la bilirubine (27).

A l'instar du pancréas, le défaut de transport des ions chlorures et bicarbonates va amener à une acidification du milieu duodénal et favoriser la précipitation des acides biliaires (28). La bile formée va être visqueuse et obstruer les canaux biliaires. Ils ne pourront assurer leur rôle de fragmentation des graisses (27). De plus, une alcalinisation de la bile est indispensable pour éviter des lésions notamment dans la vésicule biliaire où les acides biliaires sont les plus concentrés (29). Ces changements entraînent l'accumulation d'acides biliaires toxiques dans le foie et favorisent l'inflammation (30). Par des processus inflammatoires, un tissu cicatriciel, appelé fibrose, se forme et remplace les cellules hépatiques agressées. Celui-ci endommage le foie en l'empêchant de remplir ses fonctions telles que la synthèse et la sécrétion de la bile, la détoxification du sang (toxines, médicaments ...), la fabrication de protéines (albumine) et le stockage (glucose, triglycérides) par exemple. Elle évolue graduellement vers une cirrhose, correspondant au stade avancé de la fibrose, pouvant elle-même conduire à une hypertension portale (31) (Figure 8).

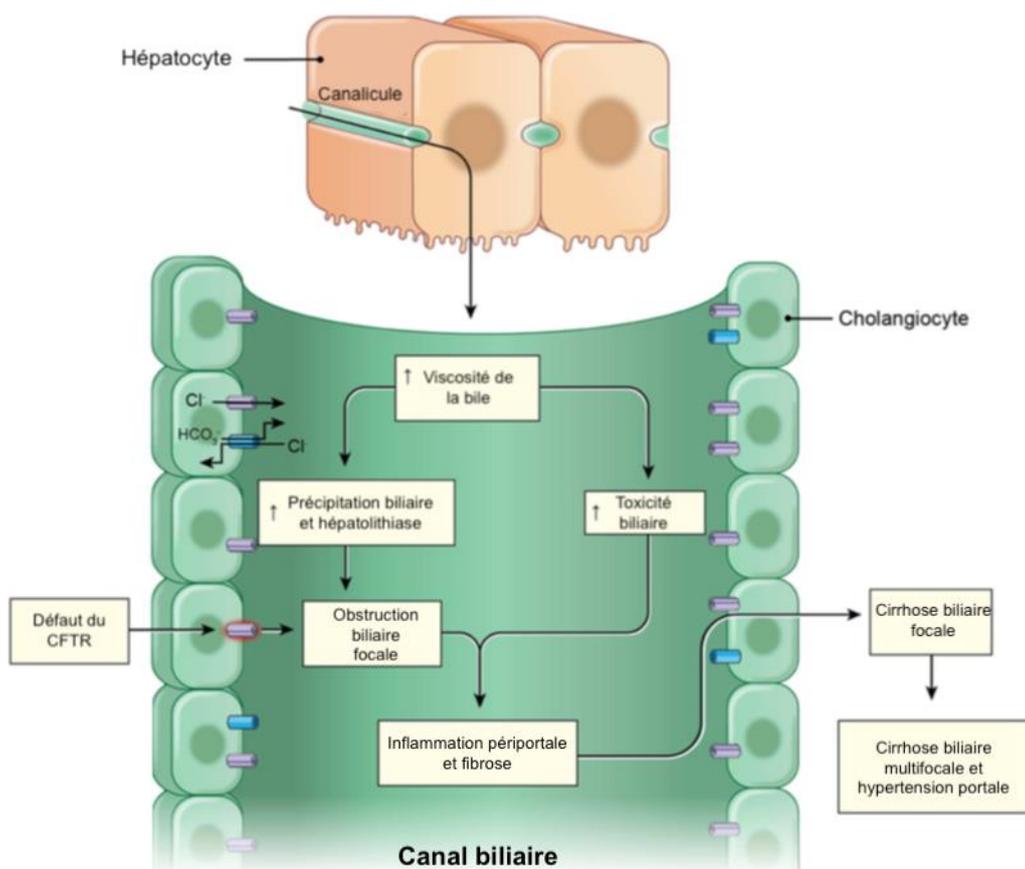


Figure 8 : Physiopathologie de l'atteinte hépatique (30)

#### 2.2.4.4. Les glandes sudorales

Les glandes sudorales eccrines participent à la thermorégulation du corps en réponse à un stimuli (chaleur, activité physique, émotions).

Il s'agit d'une glande exocrine, située dans la partie inférieure du derme. Elle assure la sécrétion primaire de sueur composée essentiellement de NaCl et d'eau, en réponse à la stimulation par l'acétylcholine. La glande est reliée à la surface de la peau par un canal excréteur dans lequel se déroulent des processus de réabsorption de NaCl par les cellules épithéliales.

Le canal CFTR est aussi bien impliqué dans la sécrétion de la sueur primaire (dans une moindre mesure via une stimulation bêta-adrénergique) que dans le processus de réabsorption de NaCl de la sueur dans le canal excréteur. Le phénomène de sécrétion est inversé ici, les ions chlorures entrent dans les cellules épithéliales (17).

L'impossibilité de réabsorber les ions chlorures par le canal CFTR entraîne une accumulation de Cl<sup>-</sup> extracellulaire et empêche le transport du Na<sup>+</sup>. Ainsi lors de fortes chaleurs, les personnes mucoviscidosiques perdent beaucoup de sueur riche en sel. Dans des conditions normales, il n'y a pas d'expression clinique à cette anomalie (17).

#### **2.2.4.5. Les voies reproductrices**

##### ➤ Physiologie

Chez l'homme, la spermatogenèse s'effectue dans les tubes séminifères, situés dans les testicules. Les cellules de Sertoli et les cellules germinales composent l'épithélium des tubes séminifères. A partir de cellules souches, des étapes de divisions cellulaires et de maturation vont aboutir à la naissance de spermatozoïdes. Ensuite, les spermatozoïdes vont être stockés dans l'épididyme pour acquérir les dernières modifications comme l'acquisition de leur mobilité. Durant l'éjaculation, les spermatozoïdes vont être libérés dans les canaux déférents et se mélangent avec les sécrétions des vésicules séminales et de la prostate (32).

La protéine CFTR est exprimée dans les cellules de Sertoli, et également dans les cellules épithéliales longeant l'épididyme et le canal déférent. Elle agit ainsi à différents stades de la formation des gamètes mâles. Le canal CFTR régule les sécrétions d'ions, dont le chlore, dans l'épididyme et les testicules. Dans les deux structures, il assure un environnement optimal pour la différenciation et la maturation des cellules germinales. En plus de son rôle de canal, il intervient dans d'autres voies de signalisations impliquées dans les processus de reproduction (33).

Chez la femme, la protéine CFTR est présente dans l'épithélium du col de l'utérus, elle contribue à la production de la glaire cervicale, dont la composition varie selon la période du cycle menstruel. Dans l'endomètre, la sécrétion de bicarbonates par la protéine CFTR est importante afin d'augmenter le volume du liquide utérin et rendre le pH basique. Tout ceci permet d'assurer des conditions optimales pour le déplacement des spermatozoïdes et la fécondation (34).

➤ Physiopathologie

Cela engendre un environnement luminal hostile, associé à un blocage ou l'agénésie de l'épididyme et du canal déférent (33). Chez la femme, on observe un épaissement de la glaire cervicale bloquant ainsi l'entrée des spermatozoïdes au niveau du col de l'utérus. La diminution de la sécrétion de bicarbonate impacte le pH qui va être acide et altérer la capacité de fécondation des spermatozoïdes (34).

### **3. Clinique**

Les symptômes découlent de la physiopathologie de la maladie. Bien que la mucoviscidose soit souvent associée à son atteinte respiratoire, le canal CFTR est largement réparti dans le corps comme vu précédemment, faisant ainsi de la mucoviscidose une maladie multisystémique. Cependant, l'expression clinique de la maladie varie d'un patient à un autre que ce soit en termes d'âge, de l'apparition des premiers symptômes ou de son évolution.

#### **3.1. Atteinte des voies respiratoires**

Les symptômes sont non spécifiques. Chez les nourrissons, l'atteinte pulmonaire se rapproche des bronchites et bronchiolites retrouvées à cet âge, avec une toux spasmodique, une respiration sifflante et un encombrement bronchique. Le caractère répétitif et l'association à d'autres symptômes feront penser à la mucoviscidose (21).

Chez l'adulte, elle se manifeste par une toux avec des expectorations muco-purulentes. La maladie va évoluer par poussées causées par une surinfection bronchique, les symptômes respiratoires vont s'aggraver, avec un encombrement bronchique important et une dyspnée, et ils s'accompagnent d'une altération de l'état général (fièvre, amaigrissement, fatigue) (35). Les poussées vont altérer à chaque fois davantage la fonction respiratoire et occasionner des dégâts structuraux (dilatation des bronches, atteinte du parenchyme) (21). Alors que les infections bactériennes sont à l'origine transitoires et aisément traitées par antibiothérapie,

elles deviennent avec l'âge chroniques, à cause de l'apparition de pathogènes résistants (36). Les germes les plus fréquemment retrouvés lors des infections bactériennes sont *Staphylococcus aureus méti-S*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae* (2). Avec l'âge, d'autres bactéries peuvent être recensées, notamment *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomas maltophilia* et *Burkholderia cepacia complex* (16).

Des infections fongiques sont fréquentes et se manifestent principalement par une colonisation par *Aspergillus* chez les patients atteints de mucoviscidose (2). L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est la manifestation la plus fréquente des infections aspergillaires et elle reste longtemps sous silence du fait des symptômes qui ne sont pas spécifiques. Elle résulte d'une réaction d'hypersensibilité de type I (IgE médiée) et de type III (complexes immuns circulants). Son diagnostic repose sur la présence de signes cliniques (toux, dyspnée, expectorations, douleurs thoraciques, tous ces signes persistant même avec le traitement habituel), biologiques (sérologie des IgE totaux et spécifiques à *Aspergillus*), signes radiologiques et identification du champignon dans lors d'un examen cytobactériologique des crachats (ECBC) (36).

Les infections virales respiratoires sont également rapportées, à la même fréquence que pour des personnes non atteintes, notamment le rhinovirus humain (à l'origine de la rhinopharyngite), le virus respiratoire syncytial (bronchiolite du nourrisson) et le virus *Influenzae* (grippe). Cependant, on estime qu'elles sont à l'origine de 40 à 60% des exacerbations de la maladie. En effet, en altérant la flore microbienne dans les voies respiratoires, elles favorisent leur colonisation par des bactéries (36).

L'atteinte respiratoire est responsable de la mortalité des patients mucoviscidosiques et elle conditionne le pronostic de la maladie, qui peut évoluer jusqu'à une atteinte respiratoire terminale (36). L'insuffisance respiratoire chronique se manifeste par une dyspnée à l'effort, une cyanose périphérique, des céphalées matinales, des troubles du sommeil et de l'humeur. Elle est à l'origine de 90% des décès dans la mucoviscidose. Elle peut parfois être associée à une hypertension artérielle pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite (21).

### **3.2. Atteinte hépato-gastro-entérologique : pancréas, foie, tube digestif**

#### **3.2.1. Atteinte du pancréas**

### 3.2.1.1. Insuffisance pancréatique exocrine (IPE)

Environ 85% des patients ont rapporté une insuffisance pancréatique exocrine (12).

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) correspond à un trouble digestif dans lequel le pancréas produit insuffisamment d'enzymes pancréatiques. Elle est responsable d'une incapacité à absorber les nutriments. La mucoviscidose représente la deuxième cause de cette maladie, précédée par la pancréatite chronique (25).

Cliniquement, l'insuffisance pancréatique ne s'exprime qu'après que 90% du pancréas est détruit (37). La digestion des protéines et des glucides est compensée par des enzymes issues de la salive, de l'estomac et de l'intestin grêle, ce qui n'est pas le cas pour les lipides. Les lipides, n'étant pas absorbés au niveau de l'intestin, sont acheminés le long de l'appareil digestif pour y être éliminés avec les selles. C'est pourquoi l'insuffisance pancréatique se traduit essentiellement par un syndrome de malabsorption des graisses avec des selles grasses et malodorantes (stéatorrhée), une perte de poids, des douleurs abdominales et des ballonnements (25).

Face à ces symptômes, un dosage de l'élastase fécale est effectué sur un échantillon de selles. Il s'agit d'une enzyme pancréatique qui n'est pas dégradée durant le transit intestinal. On parle d'insuffisance pancréatique exocrine modérée entre 100 à 200 µg d'élastase fécale/g de selles et d'insuffisance pancréatique exocrine majeure en dessous de 100 µg d'élastase fécale/g de selles (26). Si le diagnostic s'avère positif, la cause de l'IPE est recherchée avec un test de la sueur, qui pourra être suivi d'un séquençage du gène CFTR selon le taux de chlore dans la sueur (38).

L'insuffisance pancréatique exocrine étant également associée à des carences nutritionnelles, elle est par conséquent un facteur de risque à l'apparition de dénutrition. Les carences observées chez les patients concernent les vitamines liposolubles A, D, E et K et les acides gras essentiels, qui présentent des rôles fondamentaux pour le corps :

- La vitamine A joue un rôle dans la vision et l'immunité. Son déficit est responsable d'une altération de la vision nocturne, d'une sécheresse oculaire et d'une altération du système immunitaire.
- La vitamine D favorise l'absorption du calcium et du phosphore pour fortifier les os, ainsi sa carence entraîne une ostéopénie pouvant aller jusqu'à l'ostéoporose.
- La carence en vitamine E peut provoquer une neuropathie périphérique.

- La vitamine K joue un rôle dans la coagulation sanguine et dans la minéralisation osseuse (37).
- Les acides gras essentiels assurent une fonction structurale de la membrane cellulaire et sont une source d'énergie. De plus, ce sont des précurseurs de médiateurs impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que l'inflammation, l'agrégation plaquettaire, la vasoconstriction etc. Bien qu'ils soient indispensables, ils ne peuvent être synthétisés par l'organisme (39).

### **3.2.1.2. Pancréatite aiguë**

Les personnes dites « suffisantes pancréatiques », c'est-à-dire ayant une fonction pancréatique résiduelle avec une production d'enzyme acinaire et une obstruction partielle des canaux pancréatiques, ont un risque plus important de développer une pancréatite aiguë. Il s'agit d'une inflammation aiguë du pancréas. L'association de douleurs abdominales épigastriques, de nausées et vomissements doivent faire évoquer cette pathologie. Le diagnostic repose sur un dosage biologique de la lipasémie (supérieure à 3 fois la limite supérieure à la normale) et est associé à une imagerie (échographie, scanner ou IRM). La présence de gènes associés à la survenue de pancréatite sera aussi recherchée.

Une récurrence des poussées aiguës de pancréatite peut être révélatrice de la mucoviscidose et nécessite un dépistage de la maladie. Elle pourra évoluer en une insuffisance pancréatique exocrine. Bien qu'il s'agisse d'une complication peu fréquente, un risque de cancer secondaire existe et s'accroît avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients (40).

### **3.2.1.3. Diabète**

En 2019, environ 30% des patients adultes présentent un diabète d'après le Registre Français de la mucoviscidose (2).

Bien qu'il présente des éléments concordants avec le diabète de type I et II, on parle de « diabète de la mucoviscidose » car il possède des spécificités. Le diabète survient généralement chez les jeunes adultes avec un pic situé entre 18 et 24 ans, où les sujets ont un poids normal ou vont être dénutris. Il est défini par un déficit insulino-sécrétoire sévère lié à la fibrose du pancréas, qui conduit à la destruction des îlots pancréatiques. Dans un même temps, l'inflammation chronique, les infections à répétition et la prise de corticoïdes induisent une insulino-résistance.

Les symptômes sont peu spécifiques et dans la majorité des cas, non visibles. Un amaigrissement inexplicable et/ou une polyurie tardive peuvent faire évoquer un diabète. C'est pourquoi il est recommandé d'effectuer une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) tous les ans à partir de 10 ans chez les insuffisants pancréatiques, ce qui est le test diagnostique de référence (26). Il consiste à mesurer la glycémie avant (T0) puis 2h (T2) après administration de glucose (1,75g/kg de glucose avec un maximum à 75g). Selon les résultats on définit plusieurs niveaux :

- T2 < 1,40 g/L : Tolérance glucidique normale.
- T2 comprise entre 1,4 et 2,0 g/L : Intolérance au glucose.
- T2 > 2,0 g/L : Diabète (36).

Les paramètres mesurés pour dépister le diabète habituellement ne peuvent être utilisés chez ces patients. En effet, le diabète peut être présent durant des années avant de détecter une hyperglycémie à jeun. Quant à l'hémoglobine glyquée (Hb1Ac), elle est sous-évaluée à cause de la dénutrition, cependant elle peut être utilisée pour la surveillance.

Chez les patients atteints de la mucoviscidose, seules les complications microvasculaires liées au diabète (atteintes oculaire, rénale et nerveuse) sont observées, puisque qu'ils décèdent prématurément des complications respiratoires de la maladie (26).

### **3.2.2. Atteinte hépato-biliaire**

L'amélioration de la prise en charge des symptômes pulmonaires a révélé un rebond des morbidités associées, notamment les pathologies hépatiques. Elles représentent la 3<sup>ème</sup> cause de décès après les complications pulmonaires et les complications liées à la transplantation.

L'atteinte hépatique est généralement sous diagnostiquée puisqu'elle reste longtemps asymptomatique et son expression clinique est très variée (30). L'accroissement de la viscosité de la bile conduit à une obstruction des canalicules biliaires qui va être responsable des lésions hépatiques et biliaires. Elle peut aller d'une élévation modérée des enzymes hépatiques et biliaires à une cirrhose biliaire d'abord focale qui peut évoluer en multilobulaire. Cliniquement, une hépatomégalie est retrouvée chez ces patients. Sans prise en charge, une cirrhose du foie s'installe pour se compliquer en une hypertension portale, puis en une insuffisance hépatique pouvant mener au décès (41).

Une étude de cohorte, incluant plus de 3 300 patients mucoviscidotiques français avec une atteinte du pancréas et suivis sur plus de 10 ans, a permis de mettre en évidence les caractéristiques de l'atteinte hépatique chez ces patients. Elle a révélé que l'incidence de la maladie augmentait avec l'âge et que l'atteinte hépatique s'exprimait plus précocement chez des patients avec certains facteurs de risque : sexe masculin, porteur de la mutation p.Phe508del de façon homozygote et présence d'un iléus méconial à la naissance. De plus, les patients avec un mauvais état nutritionnel et une fonction pulmonaire altérée sont associés à des formes plus graves de l'atteinte hépatique. Toutes formes confondues, on estime qu'elle touche plus de 40% des patients (42).

D'après les recommandations européennes, le diagnostic d'une atteinte hépatique est confirmé si au moins 2 des critères suivants sont présents :

- Un examen physique anormal (présence d'une hépatomégalie et/ou splénomégalie).
- Une anomalie des paramètres biologiques (élévations des transaminases et/ou des gamma GT sur 3 mesures successives sur une période d'un an en ayant exclu toutes autres causes d'hépatopathie).
- La mise en évidence par échographie de la présence de cirrhose, d'hypertension portale ou d'une anomalie des voies biliaires (42).

Une fois le diagnostic posé, un suivi annuel est recommandé pour suivre l'évolution de l'atteinte hépato-biliaire avec un examen clinique, biologique et échographique (36).

### **3.2.3. Atteinte digestive**

#### **3.2.3.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO)**

Le reflux gastro-œsophagien est l'un des symptômes digestifs les plus décrits chez ces patients. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce phénomène : une fréquence anormalement accrue de la relaxation transitoire du sphincter œsophagien inférieur, une vidange gastrique diminuée, une motilité intestinale ralentie, la toux chronique et la kinésithérapie respiratoire (43). Il est évoqué face à la présence de symptômes tels que le pyrosis (brûlures) et la dyspepsie.

C'est un facteur aggravant des pathologies broncho-pulmonaires puisqu'il entraîne des micro-inhalations et des bronchospasmes qui contribuent à l'inflammation bronchique. C'est pourquoi il est recommandé de rechercher cette pathologie chez les personnes avec une

symptomatologie sévère ou aggravée, en cas de bronchiolite oblitérante après transplantation et avant une transplantation pulmonaire (40). Il doit être recherché par pH-métrie, pouvant être couplée à une impédancemétrie (44). En l'absence de facteurs aggravants, la présence de signes cliniques suffit au diagnostic (43).

### **3.2.3.2. Iléus méconial**

L'iléus méconial est la première manifestation de la mucoviscidose chez le nouveau-né. Il est caractérisé par une occlusion complète de la partie distale de l'intestin grêle, l'iléon, durant la période néonatale. Cette occlusion est la conséquence de l'épaississement du mucus intestinal et du ralentissement du transit dans la mucoviscidose. De ce fait, l'émission du méconium, qui correspond aux premières selles émises par le nouveau-né, n'est pas effectuée dans les 24h suivants sa naissance, comme c'est le cas habituellement. Les symptômes sont ceux d'une occlusion intestinale avec des vomissements bileux, douleurs et distension abdominale.

La distension de l'iléon par le méconium peut amener à des complications telles que le volvulus prénatal et la perforation de l'intestin grêle avec passage du méconium dans le péritoine. Le volvulus prénatal correspond à une torsion de l'intestin, celle-ci peut interrompre la continuité de l'influx sanguin pouvant aller jusqu'à une nécrose ischémique d'une portion intestinale et mener à l'atrésie intestinale (diminution totale ou partielle de la lumière intestinale). Auquel cas la perforation a lieu et elle peut se compliquer en péritonite (45).

Il peut être détecté avant la naissance par une échographie anténatale mais n'est pas spécifique. Le diagnostic sera évoqué par le tableau clinique et confirmé par une radiographie abdominale. Toute personne qui présente un iléus méconial sera également testée pour la mucoviscidose (45).

### **3.2.3.3. Syndrome d'occlusion intestinal distal (SOID)**

Il s'agit d'une accumulation de selles dans la région iléo-caecale de l'intestin jusqu'à l'obstruction partielle voire totale. Elle survient après la naissance, souvent chez les patients ayant un antécédent d'iléus méconial (44). Le diagnostic est évoqué face à la présence de crampes abdominales dans la fosse iliaque droite, associées à la présence d'une masse à la palpation, des vomissements bileux et d'une distension abdominale. Il ne devra être confirmé qu'après un diagnostic différentiel (appendicite, mucocèle appendiculaire ou occlusion complète). On distingue la forme dite « complète » associant tous les symptômes cités

précédemment et la forme « incomplète » où des signes d'obstruction intestinale complète, tels que les vomissements, sont absents (40).

#### **3.2.3.4. La constipation**

De manière fréquente, les patients sont sujets à la constipation. En effet elle est rapportée par plus d'un tiers des patients. Elle est décrite comme une émission de selles avec une consistance plus dure et à une fréquence plus basse que la normale. Chez les patients, elle se manifeste par des douleurs abdominales et une distension de l'abdomen. Elle est à différencier d'un syndrome d'occlusion intestinal distal (40).

#### **3.2.3.5. Le mucocèle appendiculaire**

Le mucocèle appendiculaire est une complication spécifique de la mucoviscidose. Il résulte d'une accumulation de mucus visqueux à l'origine d'une dilatation de l'appendice. Il est découvert de manière fortuite à l'occasion d'un contrôle par une échographie abdominale ou par la présence de symptômes spécifiques, comme une douleur chronique dans la fosse iliaque droite. Une intervention chirurgicale n'est indiquée que si le patient est symptomatique (40).

### **3.3. Atteinte du tractus génital**

98% des hommes atteints de mucoviscidose présentent une absence bilatérale des canaux déférents. Cette anomalie empêche la sécrétion de sperme, formé dans les testicules, qui va être bloqué dans l'épididyme (33). On parle d'azoospermie obstructive, soit une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme éjaculé (46).

Chez les femmes atteintes de mucoviscidose, jusqu'à 50% d'entre elles rencontreront des difficultés pour concevoir (46). L'infertilité est définie comme une incapacité à concevoir après 12 mois d'activité sexuelle régulière pour les femmes de moins de 35 ans et après 6 mois pour celles de plus de 35 ans. Dans cette population, cela s'explique entre autres par un mucus cervical épais, une anomalie du pH utérin, des troubles de l'ovulation (retard, cycles anovulatoires) et des kystes ovariens (47). Dans de rares cas, la mucoviscidose confère un risque plus élevé d'absence congénitale de l'utérus et du vagin à l'origine de l'infertilité (46).

### **3.4. Autres manifestations**

L'apparition progressive d'un hippocratisme digital, un gonflement de l'extrémité des doigts, est la conséquence de l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose. De plus, on peut observer

une dystrophie thoracique liée à la toux chronique, qui se manifeste par une cyphose dorsale et les épaules enroulées vers l'avant.

Des complications respiratoires sont à noter, notamment des hémoptysies (expectorations de sang provenant des voies aériennes supérieures) liées à la muqueuse bronchique inflammatoire, des pneumothorax (présence d'air dans la cavité pleurale), et de l'hyperréactivité bronchique à cause de l'altération de l'épithélium bronchique qui sera plus sensible aux pneumallergènes inhalés (21). Elles tendent à aggraver le pronostic des patients et nécessitent une prise en charge hospitalière (36).

Chez ces personnes, une atteinte des voies aériennes supérieures peut aussi se manifester due à des modifications pathologiques des sinus paranasaux. Cela comprend la polypose nasale et la rhinosinusite chronique. On définit la rhinosinusite chronique comme une inflammation du nez et des sinus paranasaux, accompagnée d'au moins deux des symptômes suivants : congestion nasale, douleur faciale, troubles de l'odorat et écoulement nasal. La polypose nasale est un sous-groupe de la rhinosinusite qui se manifeste par la présence de polypes pouvant obstruer les sinus (48).

Des complications ostéoarticulaires sont mises en évidence avec l'ostéopénie qui peut aller jusqu'à l'ostéoporose, causées par la dénutrition et la prise de corticoïdes (36).

#### **4. Diagnostic de la mucoviscidose**

##### **4.1. Dépistage néonatal**

Un programme national de dépistage néonatal est mis en place en France afin de détecter certaines maladies rares et graves, le plus souvent d'origine génétique. Proposé à tous les parents dès la naissance, il aide à prévenir les manifestations et les complications liées à la maladie par une prise en charge précoce. Les maladies recherchées sont notamment : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose, la drépanocytose s'il existe des facteurs de risque, et récemment le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD) depuis 2020 (49). Dans le cas de la mucoviscidose, le dépistage est d'autant plus important qu'on considère que 2 millions de français sont porteurs sains du gène muté et sont ainsi susceptibles de le transmettre à leur enfant (50). Parmi les nouveaux patients diagnostiqués en 2019, près de 75% d'entre eux l'ont été grâce au dépistage néonatal (2).

Aussi appelé « test de Guthrie », il consiste à recueillir quelques gouttes de sang au talon du nouveau-né dès le 3<sup>ème</sup> jour de vie, qui seront déposées sur un papier buvard (51). Le prélèvement sera ensuite envoyé vers un laboratoire spécialisé afin d'y être analysé (49). Le dépistage repose sur le dosage biologique de la trypsine immuno-réactive (TIR) couplé à un test génétique recherchant des mutations du gène CFTR (stratégie TIR-ADN). Le test de la sueur sera réalisé par la suite pour confirmer le diagnostic (52).

Une récente stratégie de dépistage néonatal pourrait être une alternative à celle en place actuellement (stratégie TIR-ADN). La stratégie TIR-PAP consiste à associer le dosage de la TIR et d'une protéine associée à la pancréatite (dite PAP pour *Pancreatitis Associated Protein*). La PAP est une protéine synthétisée de manière importante par le pancréas en situation de stress à partir de la vie *in utero*, elle est particulièrement augmentée chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle présenterait l'avantage d'être moins onéreuse, mais également de limiter la multiplication des analyses de biologie moléculaire pour faciliter la mise en place du dépistage (52).

#### **4.1.1. Dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR)**

La trypsine immuno-réactive regroupe un ensemble de molécules apparentées à une enzyme pancréatique (53) dont le trypsinogène, la trypsine et les complexes trypsine-inhibiteurs (54). Le trypsinogène est synthétisé par les cellules acineuses du pancréas et compose le suc pancréatique, puis il est activé dans le duodénum en trypsine après clivage par l'entérokinase, une enzyme synthétisée et sécrétée par les cellules épithéliales du duodénum et du jéjunum proximal lors du passage de la nourriture. La trypsine joue un rôle important dans la digestion des protéines (55). Bien qu'elle soit sécrétée principalement dans le duodénum, la trypsine peut se retrouver dans la circulation sanguine, liée à des inhibiteurs de protéases du fait de son activité protéolytique importante, formant ainsi le complexe trypsine-inhibiteur (56). La TIR élevée dans le sang chez les nouveau-nés atteints de mucoviscidose, démontrés en 1979 par le docteur Crossley et son équipe (57), découle d'une fuite des enzymes pancréatiques suite à un blocage des canaux pancréatiques (54).

Le dosage est effectué sur un échantillon sanguin prélevé au 3<sup>ème</sup> jour de vie. Si le dosage de la TIR est supérieur à 55 µg/L, deux autres dosages sont effectués sur le même échantillon. La moyenne des deux doit être supérieure ou égale à 65 µg/L pour que le dosage soit positif (52).

Or, l'augmentation de la TIR dans le sang n'est pas spécifique de la mucoviscidose, d'où l'utilité de l'associer à d'autres examens. Si la TIR est supérieure au seuil, une analyse génétique est effectuée après le consentement écrit des parents du nouveau-né (52).

Un autre dosage est effectué au 21<sup>ème</sup> jour de vie chez les nouveau-nés pour lesquels l'analyse du gène CFTR n'a pu être effectuée en l'absence du consentement des parents, ou lorsque l'analyse génétique n'a pu mettre en évidence de mutation et que le second dosage de la TIR à J3 était supérieur ou égal à 100 µg/L (52) (Figure 9).

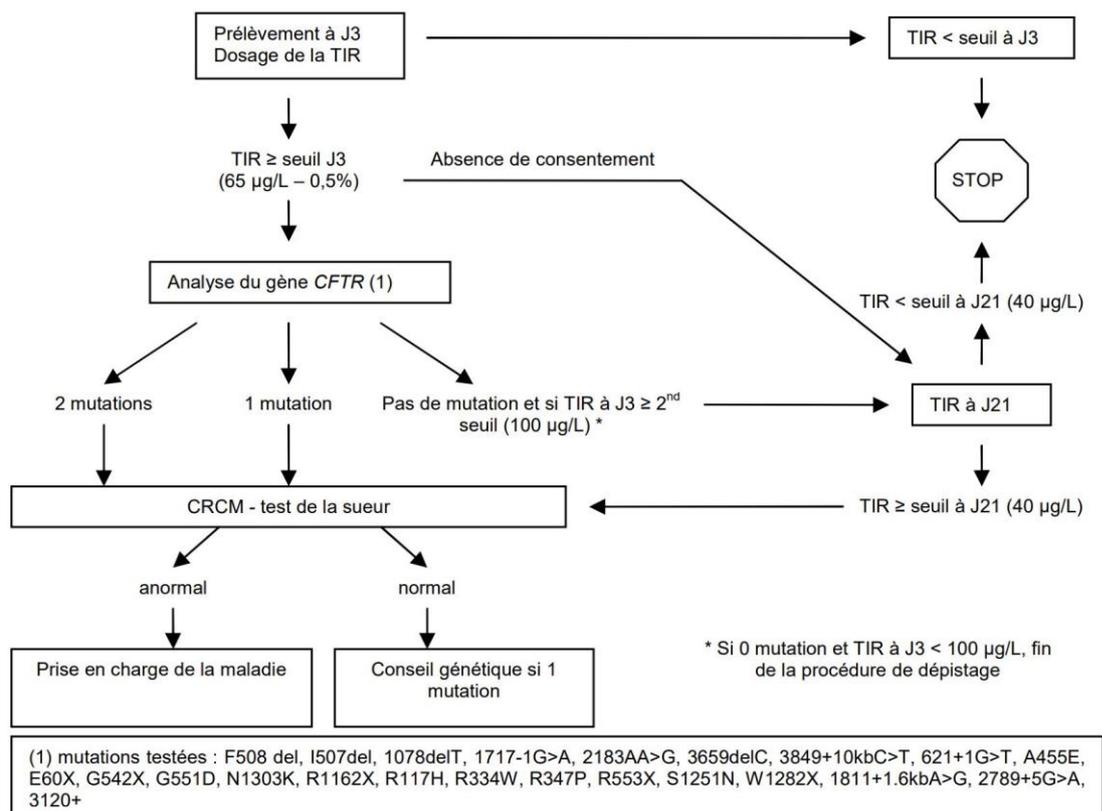


Figure 9 : Arbre décisionnel en fonction de la valeur de la trypsine immuno-réactive (TIR) (53)

#### 4.1.2. Recherche des mutations génétiques

L'analyse génétique se fait à l'aide de « trousse diagnostiques » qui diffèrent selon le nombre de mutations détectées (58). L'une d'elle est le kit Elucigène® CF30v2 qui permet la détection de la présence des 29 mutations les plus fréquentes du gène CFTR de manière simultanée dans l'ADN extrait à partir de tâches de sang séchées, recueillies par le test de Guthrie. Il a été conçu de manière à détecter au moins 80% des mutations de la population sélectionnée (59).

Son principe se base sur la technique d'une PCR (*Polymerase Chain Reaction*) allèle spécifique, aussi appelée amplification spécifique d'allèles (ARMS) (60).

L'amplification spécifique d'allèles est une variante de la PCR classique. Elle requiert l'utilisation d'au moins une amorce allèle spécifique qui s'apparie uniquement lorsque l'allèle muté est contenu dans la matrice. Ainsi, s'il y a une mutation, l'amorce spécifique s'hybridera au brin d'ADN muté et la réaction d'amplification de l'ADN aura lieu (60). Le kit Elucigène® CF30v2 fait appel à 4 PCR multiplex, c'est-à-dire qu'on amplifie plusieurs séquences d'ADN simultanément en mélangeant plusieurs couples d'amorces. Ce kit permet de mettre en évidence l'allèle muté de 29 mutations et, pour la mutation p.Phe508del, de ses allèles muté (piste A) et sauvage (piste B) (Figure 10). L'analyse des produits de l'amplification par PCR est effectuée par électrophorèse en gel d'agarose où les produits amplifiés vont migrer selon le poids moléculaire et ainsi, par correspondance avec le marqueur de taille, on pourra déterminer la présence d'une ou plusieurs mutations.

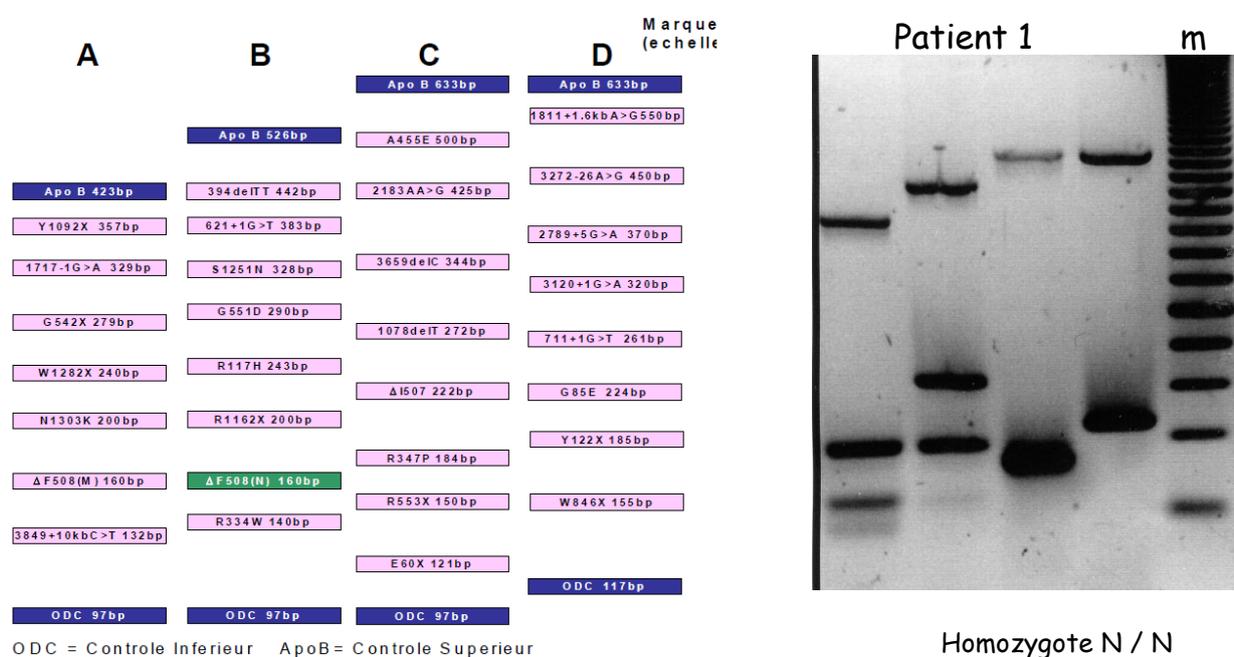


Figure 10 : Guide du kit Elucigène CF30v2 (à gauche) et exemple du résultat de l'électrophorèse d'un patient après PCR allèle spécifique (à droite) (61)

*A gauche.* Les bandes supérieures et inférieures (en violet) sont des bandes témoins devant être présentes pour que le test soit interprétable. Les bandes roses indiquent la position attendue (en fonction de leur poids moléculaire) des produits de PCR selon la mutation présente chez l'individu sur au moins un allèle, excepté pour la piste B, où la présence de la bande F508 (N) situé à 160 paires de bases (en vert) indique d'un allèle normal en ce qui concerne la mutation p.Phe508del.

*A droite.* On distingue uniquement une bande de 160 pb sur la piste B, correspondant à l'allèle normal pour la mutation p.Phe508del. L'absence de bande de 160 pb dans la piste A révèle l'absence de mutation p.Phe508del, donc le patient n'est porteur d'aucune des 29 mutations les plus fréquentes détectées par ce test. Le marqueur de taille se trouve dans la piste de droite.

Dans ce kit, il est impossible de savoir si le patient est porteur d'une mutation de façon homozygote ou s'il est hétérozygote composite. L'étude génétique des parents s'avère indispensable pour confirmer la présence ou non de cette mutation chez les 2 parents (36). Si ce n'est pas le cas, un séquençage des exons du gène CFTR et aussi des séquences introniques flanquantes (pour les mutations d'épissage) est effectué par un « séquençage nouvelle génération » (NGS). Sur une même puce, les séquences des gènes de plusieurs patients pourront être réalisées simultanément. L'identification des mutations portées par le patient permettra d'envisager un traitement adapté à ses mutations (62). L'origine géographique du patient est à prendre en compte lors de la recherche de mutations, puisque les mutations sont différentes d'une région à une autre. Ceci affecte la sensibilité des outils diagnostiques (58).

Les mutations peuvent être classées en fonction de leur phénotype :

- Les mutations « CF » (A) sont associées aux formes classiques de la mucoviscidose
- Les mutations « CFTR-RD » (B) (pour *CFTR-related disorder*) sont associées à une dysfonction du CFTR mais dont l'expression clinique ne correspond pas aux critères de diagnostic de la mucoviscidose
- Les mutations à large spectre (A/B) qui sont retrouvées dans les formes modérées de la mucoviscidose et les adultes atteints de formes monosymptomatiques
- Les mutations « neutres » (C) dont la pathogénicité est indéterminée (IND)
- Les mutations dont l'impact clinique est inconnu (D)

Elles conditionnent le conseil génétique : les mutations de classe A, A/B avec un phénotype modéré et D peuvent être considérées pour le diagnostic prénatal et la recherche du statut hétérozygotes pour les apparentés. Cette classification présente des limites puisque toutes les mutations ne sont pas rattachées à un phénotype par exemple (58).

#### **4.1.3. Test de la sueur**

Le test de la sueur est effectué dans les cas où on retrouve au moins une mutation lors de l'analyse du gène CFTR ou lorsque la TIR est supérieure à 40 µg/L à J21, au sein d'un CRCM (52). Il consiste à doser la quantité d'ions chlorures dans la sueur, ce qui va permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de la mucoviscidose. Afin d'avoir un résultat optimal, il est réalisé chez les nouveau-nés pesant plus de 3 kg et âgé de plus de 3 semaines, le débit sudoral étant insuffisant en-dessous (63).

Il se décompose en 3 temps. Tout d'abord, la sécrétion de sueur est stimulée de manière chimique, grâce à la pilocarpine, appliquée au niveau de la face interne du bras ou de la jambe. De par son action d'agoniste muscarinique, la pilocarpine va augmenter la sécrétion des glandes sudoripares notamment. A l'aide de 2 électrodes placées de part et d'autre de la zone stimulée, un courant électrique va circuler permettant la migration de la pilocarpine et sa pénétration dans les glandes sudoripares. Ensuite, la sueur va être recueillie, soit à l'aide d'un papier filtre maintenu à l'aide d'un pansement occlusif, soit par un microcapillaire non mouillant (Macroduct<sup>®</sup>) qui recueille la sueur à l'aide un petit tuyau par capillarité, afin d'être stocké dans un collecteur. Enfin, les ions chlorures seront dosés selon différentes méthodes (63).

Un résultat est considéré comme normal lorsque la concentration en ions chlorures dans la sueur est strictement inférieure à 30 mmol/L. Il est dit positif s'il est supérieur ou égal à 60 mmol/L. Pour les valeurs intermédiaires comprises entre 30 mmol/L et 59 mmol/L, un second test de la sueur sera effectué dans un délai de 3 mois maximum (59).

En cas de résultat positif, une prise en charge sera mise en place et un suivi régulier sera instauré. Un test de la sueur normal mais associé à une mutation nécessitera tout de même un conseil génétique (2).

#### **4.1.4. Interprétation des résultats**

Le diagnostic définitif ne sera posé qu'après avoir étudié l'ensemble des éléments qui convergent vers cette maladie : la présence de signes cliniques spécifiques, la valeur de la TIR et son origine, les résultats de la biologie moléculaire et la concentration en ions chlorures dans la sueur (52).

Plusieurs formes de mucoviscidose sont définies selon les résultats des tests précédemment cités, ce qui va conditionner la prise en charge des patients. La « mucoviscidose classique » est retrouvée chez les nouveau-nés ayant une hypertrypsiniémie avec un test de la sueur élevé (supérieur ou égal à 60 mmol/L) et/ou l'identification de 2 mutations sévères du gène CFTR. Dans un autre cas de figure, on distingue une forme « modérée » ou « frontière » de la mucoviscidose lorsque les nouveau-nés présentent une hypertrypsiniémie mais un test de la sueur inférieur à 60 mmol/L et la présence de 2 mutations, dont l'une d'elles ne fait pas partie des mutations sévères (64) (*Figure 11*).

Cependant, il est préconisé aux patients ayant un diagnostic incertain d'effectuer une analyse du gène CFTR pour retrouver les mutations rares (59) et aussi un test de la sueur de contrôle entre 3 à 6 mois, puis tous les 6 à 12 mois (52). Cela concerne les personnes qui ont soit la présence d'une mutation et un test de la sueur compris dans la valeurs intermédiaires (entre 30 mmol/L et 59 mmol/L), soit la présence de 2 mutations (dont l'une n'est pas sévère) et un test de la sueur inférieur à 60 mmol/L. En effet, certains patients ayant un test inférieur à 60 mmol/L peuvent développer une forme classique s'ils présentent 2 mutations « CF » (59). A l'issue de l'étude de mutations rares, les patients présentant 2 mutations dont une mutation « IND » ou les patients ayant une mutation voire aucune devront avoir recourt à des explorations fonctionnelles supplémentaires (cf. 4.4) pour écarter tout risque de mucoviscidose ou de CFTR-RD (58).

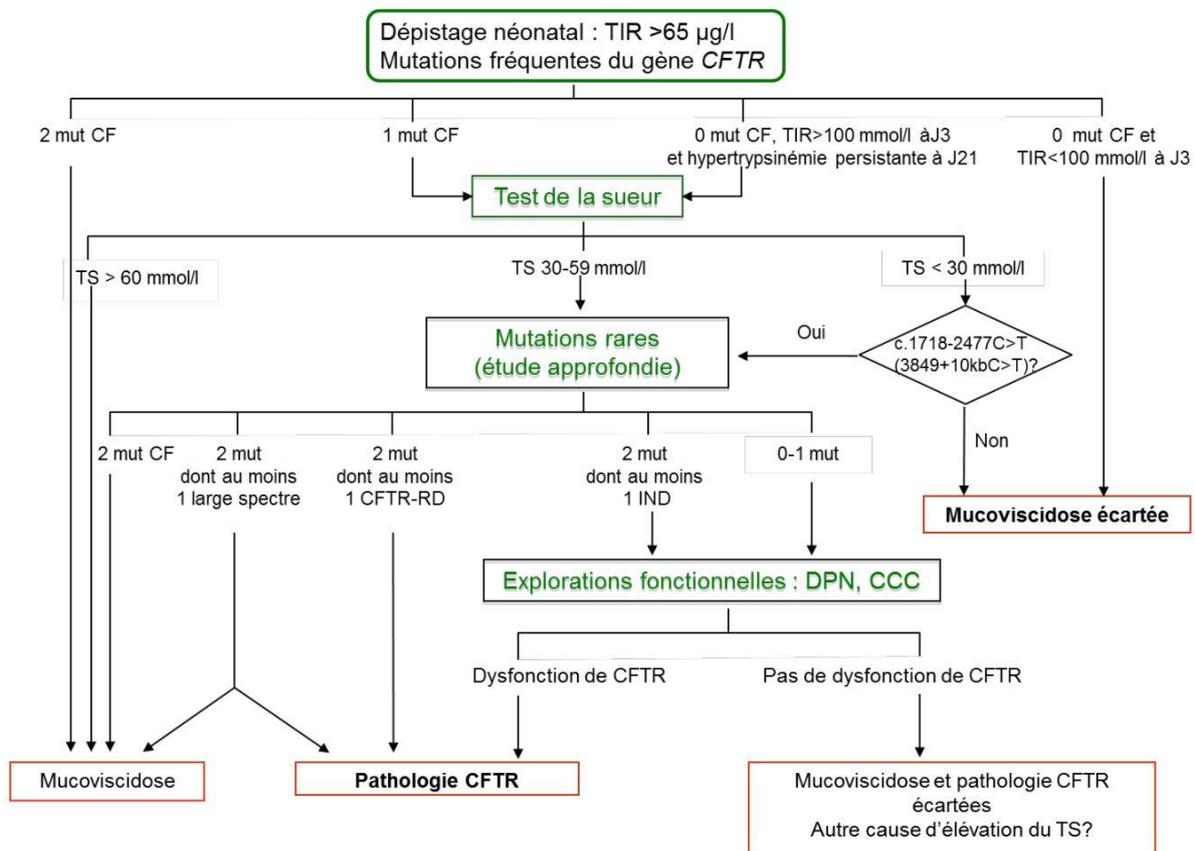


Figure 11 : Arbre décisionnel du dépistage de la mucoviscidose (58)

#### 4.2. Dépistage prénatal

Le dépistage prénatal consiste à détecter *in utero* la présence ou non d'une maladie grave chez l'embryon. Il est proposé aux parents ayant déjà eu un enfant atteint ou aux parents porteurs d'au moins une mutation du gène CFTR.

Il se fait à partir de l'étude d'une biopsie des villosités choriales de l'embryon à partir de la 12ème semaine d'aménorrhée ou suite à une amniocentèse dès 15 semaines d'aménorrhée (53). Elle permet aux parents d'avoir une information éclairée concernant la situation de l'enfant à naître et ainsi de décider s'ils auront recours à une interruption médicale de grossesse (51).

### **4.3. Diagnostic clinique**

Bien que le diagnostic soit désormais effectué dès le plus jeune âge avec le dépistage néonatal, il peut être établi plus tardivement face à certains symptômes.

La manifestation la plus précoce chez le nouveau-né est l'iléus méconial. La diarrhée chronique (signe de malabsorption) et un défaut de croissance staturo-pondéral pourront révéler une atteinte pancréatique (38). Également tout symptôme pouvant évoquer une atteinte hépatobiliaire comme la stéatose hépatique, la cirrhose ou la lithiase biliaire sont à noter. De plus, le diagnostic devra être aussi évoqué face à la présence d'une bronchopathie chronique, un prolapsus rectal, des épisodes de pancréatites aiguës répétées, une hypofertilité masculine et féminine, et enfin des troubles électrolytiques (36).

Cependant, le manque de spécificité devra amener à des explorations plus poussées et à un diagnostic différentiel.

### **4.4. Examens complémentaires**

Des tests fonctionnels épithéliaux sont utilisés pour mesurer le transport ionique transépithélial, c'est-à-dire le transport d'ions, soit à travers l'épithélium respiratoire par la technique de différence de potentiel transépithélial nasal (DPN), soit au niveau de l'épithélium rectal par mesure du courant de court-circuit (CCC) sur biopsie rectale (36). Dans la mucoviscidose, un différentiel de potentiel nasal (DPN) est observé avec une réabsorption importante d'ions sodium et une sécrétion de chlorure quasi nulle (53).

## **5. Suivi et accompagnement**

### **5.1. Consultation initiale**

Dès que le diagnostic de la maladie est connu, il doit être immédiatement annoncé au patient et à son entourage par le médecin du CRCM.

Une évaluation initiale sera réalisée selon l'âge du patient, sa situation clinique et les circonstances diagnostiques (par exemple nouveau-né dépisté ou une personne symptomatique). Elle vise à évaluer la progression de la maladie sur le plan respiratoire (clinique, imagerie, flore bronchique, fonction respiratoire), le plan nutritionnel, la fonction du pancréas exocrine (clinique, dosage de l'élastase fécale) et les éventuelles complications (diabète, ostéoporose, atteintes intestinales, hépato-biliaires, uro-génitales...). Le retentissement sur les activités scolaires ou professionnelles sera également pris en compte. A l'issue de cette évaluation, une prise en charge personnalisée sera mise en place, avec un premier contact avec l'équipe soignante. Le patient se verra proposer, en plus du traitement, un soutien psychologique et un programme d'éducation thérapeutique (36).

## **5.2. Suivi par les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)**

Une fois le diagnostic posé, les CRCM accompagnent le patient sous plusieurs aspects (amélioration de la condition physique, prise en charge psychologique ...) grâce à son équipe pluridisciplinaire (51). Elle est composée de médecins (pédiatre, pneumologue, gastro-entérologue ou interniste), kinésithérapeutes, pharmaciens, infirmiers, diététiciens, psychologues, assistante sociale, généticien clinicien, biologiste ...

Si le diagnostic a été posé dès la naissance, une consultation doit être effectuée tous les mois jusqu'à 6 mois, puis tous les 2 mois jusqu'à 1 an et enfin tous les 3 mois après 1 an. Les consultations ont lieu au minimum une fois tous les 3 mois, elles pourront être plus rapprochées en fonction de l'état clinique.

Un suivi plus approfondi a lieu au moins une fois par an et en fonction des complications propres au patient : bilan biologique complet et radiologique (thorax, abdomen), bilan nutritionnel (évaluation des ingestas, de la dose des extraits pancréatiques et des vitamines, du régime alimentaire et remaniement en fonction des résultats), consultation psychologique, hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) annuelle dès 10 ans chez les insuffisants pancréatiques pour détecter un diabète, etc (36).

A chaque visite médicale au sein du CRCM de référence, un bilan complet (interrogatoire, examen clinique, prise de sang...) est effectué pour évaluer l'état général du patient sous différents aspects.

### 5.2.1. L'état respiratoire

Durant un cycle respiratoire, on définit plusieurs volumes pulmonaires qui font références aux volumes de gaz présents dans les poumons (*Figure 12*). Parmi ceux-ci on retrouve :

- Le **volume courant** (VC ou  $V_t$ ) : volume d'air inspiré ou expiré durant un cycle expiration-inspiration normal.
- Le **volume de réserve inspiratoire** (VRI) : volume maximum d'air pouvant être inspiré après une inspiration normale.
- Le **volume de réserve expiratoire** (VRE) : volume maximum d'air pouvant être expiré après une expiration normale.
- Le **volume résiduel** (VR) : volume d'air restant dans les poumons après une expiration forcée.
- La **capacité vitale** (CV) : volume d'air mobilisé entre une inspiration complète et une expiration complète ( $CV = VC + VRE + VRI$ ). Elle s'apparente à la **capacité vitale forcée** (CVF) quand elle est effectuée rapidement.
- La **capacité résiduelle fonctionnelle** (CRF) : volume d'air restant dans les poumons à la fin d'une expiration normale au repos, elle est égale à la somme du VR et du VRE.
- La **capacité inspiratoire** (CI) : volume d'air maximal pouvant être inspiré à partir de la CRF.
- La **capacité pulmonaire totale** (CPT) correspond à la somme de tous les compartiments pulmonaires (65).

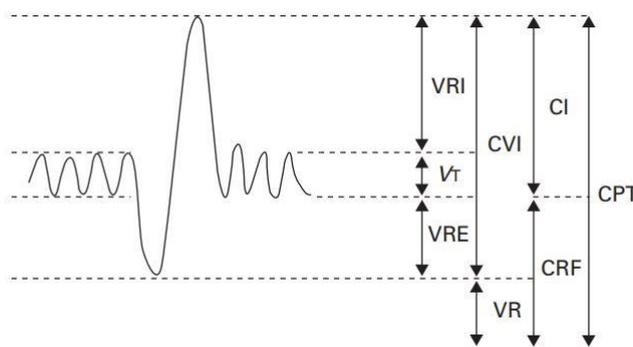


Figure 12 : Graphique des volumes pulmonaires lors du cycle respiratoire en fonction du temps (65)

- Le **volume expiratoire maximal par seconde** (VEMS) : volume d'air expiré durant la première seconde après une inspiration forcée, il s'agit d'un débit (66).

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont des examens permettant d'apprécier la capacité respiratoire du patient et les échanges pulmonaires. Elles permettent d'identifier

les pathologies respiratoires, d'évaluer leur sévérité, de suivre leur évolution et d'apprécier les effets des traitements face à la maladie.

Les EFR englobent les examens suivants :

- La **spirométrie** est l'examen de référence qui explore les volumes pulmonaires mobilisables (CPT, CVF et CV) et les débits ventilatoires (débit d'air mesuré lors d'une expiration forcée comme le VEMS aussi appelé VEF1) lors du cycle respiratoire. Le patient est en position assise, le dos droit, avec un embout placé entre les lèvres et relié à un appareil de mesure, le nez est bouché par une pince pour s'assurer que la respiration est exclusivement buccale. Il lui est demandé de respirer normalement puis de manière forcée, et enfin d'inspirer profondément puis d'expirer de façon complète et rapide. La manœuvre sera effectuée au moins 3 fois pour avoir des résultats le plus reproductible possible (67) (66).
- La **pléthysmographie** permet de mesurer les volumes pulmonaires non mobilisables (dont VR), également les variations de pression et la résistance des voies aériennes supérieures. Le patient est installé dans une cabine fermée en position assise, où il respire à travers un embout buccal selon différentes modalités en fonction des paramètres à mesurer.
- **L'étude des échanges gazeux** au repos par gazométrie artérielle afin d'analyser les concentrations du sang en oxygène ( $\text{PaO}_2$ ) et en gaz carbonique ( $\text{PaCO}_2$ ), la saturation en oxygène de l'hémoglobine ( $\text{SaO}_2$ ) et les équilibres acido-basiques (pH). Elle peut être aussi effectuée à l'effort (66) (68).

Les enfants ne participent de manière active, comme pour les adultes, qu'à partir de 6 ans.

Ces valeurs mesurées permettent un classement des troubles fonctionnels respiratoires : les troubles ventilatoires obstructifs (asthme par exemple) et restrictifs (fibrose, atélectasie), les troubles mixtes (bronchopneumopathie chronique obstructive). A partir de la VEMS et de la CVF, on peut calculer le rapport de Tiffeneau.

$$\text{Le rapport de Tiffeneau} = \text{VEMS} / \text{CVF}$$

On parle de troubles ventilatoires obstructifs lorsqu'on observe une réduction des débits expiratoires, qui s'expriment par une baisse de la VEMS conjointement à une diminution du rapport de Tiffeneau ( $< 0,7$ ). Les troubles ventilatoires restrictifs correspondent à une

diminution des volumes pulmonaires, se traduisant par une baisse de la CPT et un rapport de Tiffeneau normal voire élevé (66).

Durant la visite, un prélèvement des expectorations est aussi effectué par le kinésithérapeute et est examiné pour rechercher la présence de bactéries ou champignons pathogènes (36).

### **5.2.2. L'état nutritionnel et l'atteinte digestive**

L'état nutritionnel est évalué par la mesure des paramètres anthropométriques. Chez les enfants, on se base sur le rapport poids/taille en se référant aux courbes de croissance selon l'âge. Chez les adultes, on utilise calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille}^2 (m^2)}$$

On relève l'apparition des éventuelles manifestations digestives et hépatiques (clinique, échographie abdominale). En cas de diabète, un dosage trimestriel de l'hémoglobine glyquée et un dépistage des complications (microangiopathies) sont effectués (36).

### **5.2.3. Complications**

Un suivi des complications est indispensable notamment de la fonction rénale, du système ORL et des manifestations ostéoarticulaires (36).

### **5.2.4. Autres**

Un entretien est effectué pour évaluer l'activité physique, le mode de vie, le régime alimentaire l'activité scolaire et professionnelle (36).

De plus, ce suivi concerne également l'entourage du patient pour les soutenir quant à la prise en charge lourde d'une maladie grave telle que la mucoviscidose, mais aussi pour assurer le conseil génétique de la famille (51).

## **5.3. Education thérapeutique**

Les intervenants du CRCM en lien avec les professionnels libéraux assurent une éducation thérapeutique du patient. Elle vise à sensibiliser le patient sur sa maladie et à en comprendre les différents aspects pour permettre une meilleure observance et une adhésion à la prise en charge. Elle englobe les connaissances sur la maladie et ses traitements, les signes d'alerte nécessitant une prise en charge, la conduite à tenir pour éviter les exacerbations respiratoires, l'éducation respiratoire et diététique, l'observance de la prise médicamenteuse, un

accompagnement dans le cadre scolaire (mise en place d'un projet d'accueil individualisé) et professionnel (36).

#### **5.4. Accompagnement par les associations de patients**

Plusieurs associations existent dont « Vaincre la Mucoviscidose » et l'association Grégory Lemarchal. Elles sont essentielles et rentrent dans la prise en charge globale du patient. La seule association reconnue à l'échelle nationale est l'association « Vaincre la Mucoviscidose », ce qui lui permet de représenter les patients face aux instances hospitalières et publiques. Ses missions principales sont la collecte de fond pour financer les projets de recherche, la sensibilisation à la maladie dans la population et les familles des patients, l'amélioration de la qualité de soins et de la qualité de vie des patients (accompagnement, aides financières) (36).

## **II. Prise en charge symptomatique de la mucoviscidose**

### **1. Prise en charge respiratoire**

#### **1.1. Kinésithérapie respiratoire**

Débutée dès les premiers mois de la vie, la kinésithérapie occupe une place importante dans la prise en charge, avec une fréquence croissante jusqu'à devenir quotidienne. Le but est d'évacuer le mucus aussi bien dans les voies supérieures, par désobstruction du nez, qu'inférieures (36) afin d'améliorer la ventilation, réduire l'inflammation et diminuer la fréquence des infections. Les techniques de drainage bronchique sont nombreuses et aucun consensus n'existe actuellement pour déterminer laquelle est la plus efficace. Les critères de choix prennent en considération les besoins du patient, son âge, la sévérité de l'atteinte respiratoire, l'observance, son mode de vie et son désir d'autonomie (69). Elle peut être manuelle ou s'appuyer sur des techniques instrumentales (36).

##### **1.1.1. Les techniques manuelles**

Les techniques manuelles reconnues à l'échelle nationale reposent sur le désencombrement bronchique par modulation du flux expiratoire. C'est le passage de l'air lors de l'expiration qui permet de mobiliser les sécrétions.

Les techniques expiratoires forcées désencombrent principalement les voies proximales.

- **L'Augmentation du Flux Expiratoire (AFE)** consiste à faire varier le débit des expirations jusqu'à entendre une modification des bruits expiratoires, signe du

décollement des sécrétions. Le patient est installé en décubitus dorsal, et le kinésithérapeute va exercer une pression manuelle simultanée sur l'abdomen et le thorax à la fin d'une expiration spontanée, ceci jusqu'au volume résiduel (VR). Cette technique ne fait que prolonger une expiration spontanée, afin d'obtenir un volume plus important d'air expiré et donc un meilleur désencombrement bronchique (70). Le kinésithérapeute accompagne le patient pour trouver le débit optimal et l'ajuste en permanence (69).

Les techniques expiratoires lentes visent à désencombrer les voies aériennes moyennes et distales.

- **Le Drainage Autogène (DA)** consiste à moduler le débit d'air expiratoire et inspiratoire afin de générer des forces de cisaillement, essentielles pour assurer la clairance du mucus en plus de la clairance ciliaire. L'ajustement du volume d'air permet de mobiliser les sécrétions en fonction de leur emplacement dans les poumons, des bronches périphériques jusqu'à la trachée. Le patient, en position assise, place ses mains de chaque côté du thorax, puis il effectue des inspirations et des expirations contrôlées se déroulant en 3 étapes : la phase de décollement où le patient inspire avec une pause pour assurer une ventilation homogène des poumons, suivie d'une expiration à faible volume pour décoller le mucus des bronchioles. Pour s'assurer de la progression des sécrétions, des signaux auditifs (bruits) et tactiles (vibrations) sont détectés. Ensuite, la phase collective fait appel à une expiration à moyen volume (lors de respirations habituelles) pour faire circuler le mucus à travers l'arbre bronchique. Enfin, l'expiration à haut volume va permettre d'évacuer les sécrétions. Les expirations sont dites à glotte ouverte, c'est-à-dire que le patient expire de l'air chaud sans faire de bruit, pour empêcher l'effondrement des voies respiratoires. Les bénéfices sont multiples : amélioration de la clinique, du VEMS et de la CVF. De plus, cette technique confère de l'autonomie chez les patients (69) (71).
- **L'Expiration Lente Prolongée (ELPr)** correspond à une technique passive d'expiration lente indiquée en l'absence de coopération du patient, notamment chez les nourrissons (70). Elle s'apparente à une AFE lente puisqu'elle utilise la même technique.
- **L'Expiration lente Totale à Glotte Ouverte en Latérocubitus (ETGOL)** est une technique active où le patient est placé en décubitus latéral, sur le côté où se situe

l'encombrement. Cette position permet de mobiliser une région précise, c'est-à-dire la zone de l'appui. Le patient effectue des expirations lentes de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) jusqu'au volume résiduel (VR). Le kinésithérapeute peut assister le patient en se plaçant derrière lui, avec une main sur l'abdomen et une autre sur le thorax. Elle est particulièrement indiquée chez les patients coopérants (grands enfants, adolescents et adultes), en cas d'encombrement distal (70).

### **1.1.2. Les techniques instrumentales**

Elles sont indiquées lorsque l'encombrement est distal, en cas de fatigabilité musculaire ou d'une distension thoracique majeure. On les divise en 2 groupes : les vibrations thoraciques à haute fréquence et la pression expiratoire positive continue ou oscillante (36) (72).

#### **1.1.2.1. Les vibrations thoraciques**

Les vibrations thoraciques à haute fréquence (aussi appelées oscillations mécaniques extra-thoraciques) délivrent une alternance de compression et décompression à travers un gilet gonflable porté par le patient. Le compresseur, relié au gilet, permet de faire varier leur intensité et leur fréquence. Il a été démontré que ce dispositif améliore la clairance mucociliaire, par modification de la consistance du mucus et augmentation de la fréquence du battement ciliaire, et qu'il permet également une meilleure distribution de la ventilation. Cependant, une étude la comparant au drainage autogène met en évidence une moins bonne élimination des sécrétions, et la nécessité d'un matériel coûteux freine son utilisation alors qu'il n'a pas fait la preuve de sa supériorité (71) (72).

#### **1.1.2.2. La pression expiratoire positive (PEP)**

Les techniques de pressions expiratoires positives (PEP) continues appliquent une résistance lors de l'expiration du patient pour limiter la compression des bronches après une expiration, facteur limitant l'évacuation des sécrétions. Parmi les appareils, on distingue le PEP masque®. Il se compose d'un masque sur lequel est montée une valve unidirectionnelle avec une résistance, dont le niveau de pression est calibré à l'aide d'un manomètre (*Figure 13*). Il permet le recueil des sécrétions des voies respiratoires distales et augmente la capacité résiduelle fonctionnelle (quantité d'air restant dans les poumons lors d'une expiration normale) (69) (72).

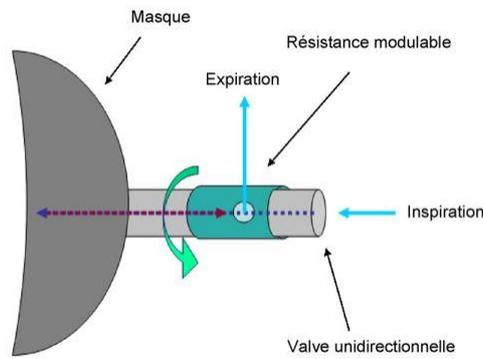


Figure 13 : Schéma de la pression expiratoire positive continue avec le PEP masque® (72)

*L'air inspiré passe à travers la valve directionnelle jusque dans les bronches, puis l'air expiré est bloqué au niveau de la valve et évacué par la résistance (dont le niveau de pression est contrôlé).*

Les techniques de pressions expiratoires positives oscillantes utilisent le même principe que précédemment mais les PEP sont intermittentes. Le dispositif reproduisant cet effet est le Flutter®. Il comprend un embout buccal (n°4) monté sur un cône en plastique (n°3), dans lequel se trouve une bille en acier (n°2) elle-même retenue par un couvercle perforé (n°1) (Figure 14). Durant l'expiration à travers l'appareil, la bille est mise en mouvement en dehors de son réceptacle, ainsi la pression va chuter et entraîner la retombée de la bille, et ceci de manière cyclique. Celle-ci va appliquer des oscillations de PEP à l'arbre bronchique et faciliter le drainage des sécrétions. Le débit d'expiration influe sur les oscillations et l'inclinaison de l'appareil joue sur l'intensité de la résistance souhaitée (72).

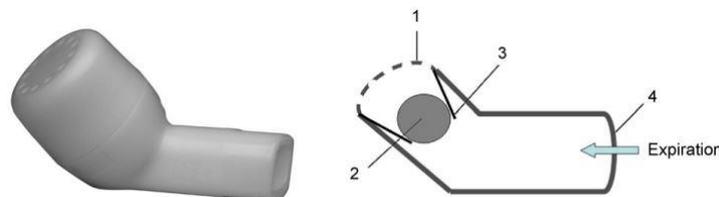


Figure 14 : Schéma d'un Flutter® (72)

Pour ces 2 dispositifs, les séances s'organisent par des cycles de 10 à 15 respirations suivis de 3 à 5 cycles avec une expiration forcée, les séances sont à répéter 2 à 3 fois par jour (69).

## 1.2. Kinésithérapie à visée musculosquelettique

La kinésithérapie aide également à soulager les conséquences musculosquelettiques sur le long terme dues à la pathologie respiratoire tels que la cyphose dorsale, une déformation du thorax, une désadaptation à l'effort et les contractures musculaires. La kinésithérapie par des exercices d'étirements et de renforcements musculaires va permettre de les prévenir et les limiter (36).

### **1.3. L'exercice physique**

L'activité physique est recommandée pour tous les patients. Elle est adaptée à son état de santé et à ses capacités. Les séances sont sous la supervision d'un professionnel de santé afin d'assurer une pratique en toute sécurité. Pour cela, un ensemble de paramètres sont à surveiller durant la séance dont le rythme cardiaque, la saturation en oxygène, l'hydratation et la glycémie (73). Les bénéfices de la pratique d'une activité physique régulière sur le système cardiovasculaire et musculosquelettique sont déjà connus : faciliter l'expectoration, diminuer l'essoufflement et renforcer les muscles respiratoires et les os (36) (74).

### **1.4. Anti-inflammatoires**

#### **1.4.1. Corticothérapie orale et intraveineuse**

La corticothérapie par voie orale ou intraveineuse (IV) est indiquée en complément d'une antibiothérapie pour des exacerbations sévères ou en cas d'absence d'amélioration clinique et fonctionnelle malgré un traitement bien mené, à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j. Pour limiter les effets secondaires au traitement (effet sur la croissance et la glycémie, risque d'infections), la cure de corticoïde doit être la plus courte possible, au maximum 2 semaines, avec une décroissance rapide. La prescription pour un traitement prolongé n'est indiquée qu'en cas d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (75).

#### **1.4.2. Azithromycine**

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des macrolides qui présente des propriétés anti-inflammatoires dès lors qu'il est utilisé à un dosage subinhibiteur, soit 250 mg en prise unique chez les enfants de plus de 6 ans et pesant moins de 40 kg ou 500 mg en une prise chez les plus de 40 kg, administré 3 fois/semaine. Il a été prouvé qu'il diminuait les exacerbations pulmonaires chez les enfants de plus de 6 ans. Avant d'instaurer ce traitement, un ECG de contrôle est recommandé du fait de ses effets cardiaques. Il est déconseillé en cas d'atteinte hépatique et/ou rénale sévère. Une surveillance rapprochée de la tolérance durant le traitement est effectuée (nausées, diarrhées, rash cutané, acouphènes, surdité et arthropathie). *In vitro*, les macrolides exercent leur pouvoir anti-inflammatoire en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ils empêchent aussi leur libération d'élastase et diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires (36) (76).

## 1.5. L'aérosolthérapie par nébulisation

L'aérosolthérapie est une technique qui permet de délivrer les médicaments directement dans les voies respiratoires, tout en limitant les effets indésirables systémiques. Elle consiste à administrer des médicaments par nébulisation, où le médicament, sous forme liquide, est transformé en aérosol. C'est le cas des mucolytiques, des bronchodilatateurs, des corticoïdes, et des anti-infectieux. Elle est utilisée pour les pathologies ORL et respiratoires, notamment dans la mucoviscidose. On distingue 3 types de techniques d'aérosolthérapie par nébulisation : les systèmes pneumatiques, les systèmes ultrasoniques et les systèmes à tamis. Le choix se fait en fonction des médicaments à administrer et de la pathologie à traiter. Chaque système est appareillé par un générateur correspondant à la source d'énergie, un nébuliseur qui transforme le produit en aérosol et enfin une interface patient permettant de délivrer le produit au patient (masque bucco-nasal, embout buccal et embout nasal) (77).

### 1.5.1. Systèmes de nébulisations

#### 1.5.1.1. Le système pneumatique

Son fonctionnement requiert l'utilisation d'un générateur pneumatique. Il délivre de l'air comprimé par le gicleur du nébuliseur, à l'origine d'un phénomène de dépression qui va aspirer le liquide : il s'agit de l'effet Venturi. Ainsi, une fois le liquide aspiré, il est projeté contre l'impacteur. Un nuage de gouttelettes se forme et il est inhalé par le patient via l'interface (77) (Figure 15).

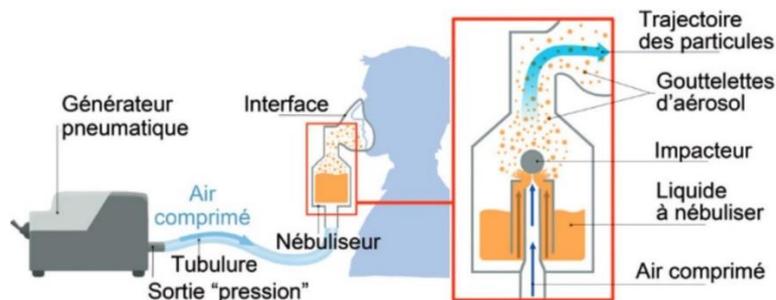


Figure 15 : Description d'un système de nébulisation pneumatique (77)

Il existe plusieurs sous-types de nébuliseurs pneumatiques. Les nébuliseurs pneumatiques « standards » correspondent au système décrit précédemment, dont le débit est constant que ce soit en phase d'inspiration ou d'expiration, pouvant causer des pertes de produit. Pour pallier cet inconvénient, les nébuliseurs à double Venturi, présentant une entrée d'air supplémentaire, permettent d'apporter un flux d'air en plus et uniquement lors de la phase

d'inspiration, et donc augmentent la quantité d'aérosol inhalée (nébuliseur PARI LC +®). Les nébuliseurs « intermittents » présentent le même avantage, en générant l'aérosol uniquement lors de l'inspiration (77).

### 1.5.1.2. Le système ultrasonique

Dans ce système, un générateur ultrasonique est utilisé. Il nébulise le médicament sous l'effet des ultrasons qui sont générés par un quartz soumis à une fréquence de l'ordre du mégahertz. Les appareils peuvent être à « simple cuve », où le médicament est en contact direct avec le quartz, ce qui est à l'origine d'une élévation de température plus importante que les appareils plus récents à « double cuve », dans lesquels le quartz se trouve dans une cuve remplie d'eau, elle-même en contact avec la cuve contenant le liquide à nébuliser (*Figure 16*).

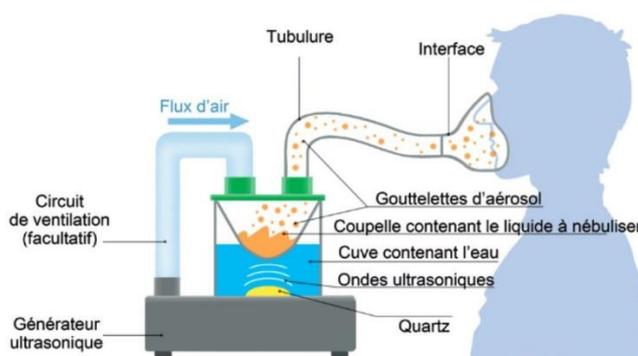


Figure 16 : Description d'un système de nébulisation ultrasonique à « double cuve » (77)

Les avantages sont multiples : il est plus silencieux que le système pneumatique, la vitesse de nébulisation peut être ajustée selon les besoins et il peut être utilisé pour des quantités plus importantes de liquide à nébuliser. Cependant, son incompatibilité avec certaines préparations peut limiter son utilisation, comme c'est le cas des médicaments thermosensibles (PULMOZYME®) notamment avec les nébuliseurs ultrasoniques à « simple cuve », les médicaments en suspension (BECLOSPIN®, PULMICORT®), les solutions huileuses et les mélanges de médicaments (77).

### 1.5.1.3. Le système à tamis

Le tamis correspond à une membrane percée de multiples orifices à travers laquelle la préparation va passer pour générer l'aérosol. On distingue 2 types de système à tamis : le tamis statique où le liquide est mis en vibration par un quartz piézo-électrique, et le tamis vibrant où il s'agit du tamis qui est soumis aux vibrations du quartz (77) (*Figure 17*).

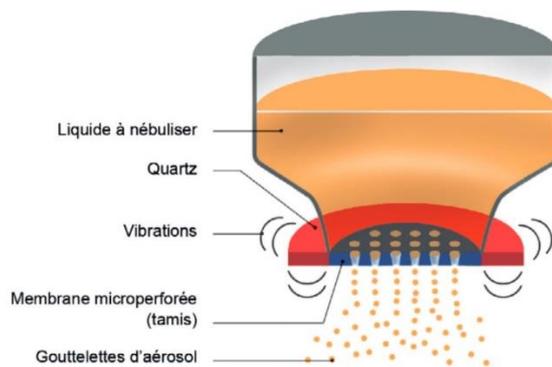


Figure 17 : Description d'un nébuliseur à tamis vibrant (77)

Les nébuliseurs à tamis sont facilement transportables puisqu'ils sont de petites tailles, silencieux et très maniables. De plus, les séances sont plus courtes (de l'ordre de 3 à 6 minutes) et ne dénaturent pas les liquides à nébuliser, que ce soit des solutions aqueuses, des suspensions ou des produits thermosensibles.

Cependant, ils restent tout de même moins prescrit que les autres du fait de son prix, de sa fragilité et de son entretien qui est contraignant, devant être régulier et minutieux pour éviter de boucher les orifices du tamis. Les appareils disposant d'une prise en charge dans le traitement de la mucoviscidose sont l'EFLOW RAPID® et l'ATOMISOR POCKET® (77).

## 1.5.2. Médicaments destinés à la nébulisation

### 1.5.2.1. Médicaments fluidifiants

Les médicaments fluidifiants occupent une place primordiale dans le drainage bronchique. Avant une séance de kinésithérapie, des fluidifiants bronchiques vont être utilisés pour faciliter l'expectoration. C'est le cas de la rh-DNase recombinante humaine (PULMOZYME®) et du sérum salé hypertonique (d'une concentration allant de 3 à 6%) qui augmentent l'hydratation du mucus bronchique par nébulisation (36).

La désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase ou dornase  $\alpha$ ), obtenue par génie génétique et proche de l'enzyme humaine endogène, clive l'ADN extracellulaire qui est libéré de manière importante par les polynucléaires neutrophiles lors d'infections. L'ADN extracellulaire s'accumule dans les sécrétions purulentes et contribue à l'épaississement du mucus (78). D'après les études cliniques, une amélioration de la fonction respiratoire (notamment de la VEMS à 3 mois) et une diminution des exacerbations sont observées, mais ces effets s'estompent à l'arrêt du traitement. Les prises doivent donc être quotidiennes, à raison de 1 à 2 nébulisations par jour. Il est indiqué chez les patients de plus de 5 ans dont la

CVF est supérieure ou égale à 40% de la valeur théorique (75). Ce médicament est thermosensible donc, du fait du risque d'échauffement, l'utilisation de la plupart des nébuliseurs ultrasoniques peut altérer son efficacité. Il est préférable de se tourner vers des aérosols pneumatiques ou à tamis. Pour assurer sa stabilité et limiter le risque d'incompatibilités, il doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C et il ne doit être ni dilué ni mélangé à un autre produit (78).

Le sérum salé hypertonique à 3 ou 6% (MUCOCLEAR®) est un mucolytique dont l'action osmotique permet le passage passif d'eau vers la lumière des voies aériennes afin d'hydrater les sécrétions. Il constitue une alternative pour les patients intolérants et en cas de résultats insuffisants avec la dornase  $\alpha$ . Cependant, le non remboursement de cette spécialité limite son utilisation par les patients (76).

#### **1.5.2.2. Bronchodilatateurs**

Les  $\beta$ 2-mimétiques à courte durée d'action sont des médicaments qui induisent une bronchodilatation survenant rapidement, de l'ordre de quelques minutes, en stimulant les récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques bronchiques. Les spécialités retrouvées sont : le salbutamol (VENTOLINE® AIROMIR®) et la terbutaline (BRICANYL®). L'administration peut se faire par nébulisation avec un aérosol pneumatique, en poudre ou aérosol doseur, de préférence avant tout autre médicament par voie inhalée afin permettre une bronchodilatation rapide et une meilleure pénétration du médicament qui suit.

Leur utilisation par nébulisation est justifiée uniquement dans des cas particuliers, en cas d'asthmes aigus graves (de l'enfant et de l'adulte) et lors de poussées aiguës de BPCO. Ils nécessitent une prescription d'un médecin spécialisé en pneumologie ou en pédiatrie. Cela s'explique par leur fort dosage qui est susceptible d'engendrer une hypokaliémie à l'origine de troubles cardiaques, une surveillance médicale s'impose donc (78). Ici, les  $\beta$ 2-mimétiques à courte durée d'action peuvent être utilisés lors des périodes d'exacerbations et avant une séance de kinésithérapie pour favoriser le drainage bronchique (75).

#### **1.5.2.3. Corticoïdes inhalés**

Seule la présence d'un asthme associé justifie l'utilisation des corticoïdes inhalés, à la dose minimale efficace au contrôle des symptômes (75). Tout comme les bronchodilatateurs ils peuvent être nébulisés, délivrés sous forme de poudre sèche ou par un aérosol doseur. Le budésonide (PULMICORT®) et la bécloétasone (BECLOSPIN®) sont des corticoïdes pouvant

être nébulisés par un aérosol pneumatique. Après chaque séance, il est nécessaire de se rincer la bouche avec de l'eau pour limiter l'apparition de mycose buccale (78).

#### 1.5.2.4. Anti-infectieux inhalés

Les anti-infectieux inhalés sont indiqués dans le traitement des infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, chez les patients de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose pour la tobramycine et l'aztréonam, alors que la colistine est indiquée aussi bien chez les adultes que les enfants (Tableau 1).

DCI	Nom commercial	Posologie	Modalités de prescription	Administration
Tobramycine	<b>TOBI®</b> ampoules pour nébulisation	≥ 6 ans : 1 ampoule (300mg) en séance de 15 minutes, 2 fois/j*	Prescription initiale hospitalière semestrielle Renouvellement non restreint	Générateur pneumatique relié au nébuliseur PARI LC +® ou à tamis EFLOW RAPID®
	<b>TOBI PODHALER®</b> gélules pour inhalation	≥ 6 ans : 4 gélules 2 fois/j*		Podhaler®
Colistine	<b>COLIMYCINE®</b> flacon poudre + solvant pour nébulisation	< 2 ans : 0,5 à 1 MUI/j 2 fois/j		Générateur pneumatique (PARI TURBO BOY N®) relié au nébuliseur PARI LC +®
	<b>TADIM®</b> poudre pour nébulisation	> 2 ans : 1 à 2 MUI 2 à 3 fois/j		Générateur pneumatique de type système Pari LC®
	<b>COLOBREATHE®</b> gélules + inhalateur	> 6 ans : 1 gélule 2 fois/j		Inhalateur TURBOSPIN®
Aztréonam	<b>CAYSTON®</b> Flacon poudre + solvant pour nébulisation	≥ 6 ans : 75 mg 3 fois/j*		Nébuliseur ALTERA® relié à un tamis générateur ALTERA®

Tableau 1 : Anti-infectieux par voie inhalée indiqués dans la mucoviscidose (62) (78) (79) (80) (81)

\* Le traitement est effectué par cycles, 28 jours avec le traitement et 28 jours sans.

#### 1.6. Prise en charge de la rhino sinusite chronique et de la polypose nasale

Un lavage régulier avec une solution saline physiologique ou hypertonique est indiqué afin d'évacuer les sécrétions, les débris et croûtes nasales. La solution hypertonique sera préférée en cas de congestion nasale (48). Elle sera administrée au moyen de pipettes, seringues ou kit

de lavage (rhino-laveur) avec un minimum de 60 mL par narine pour l'adulte et 10 à 30 mL par narine pour l'enfant (36).

De façon ponctuelle, des traitements par voie nasale sont utilisés. Les décongestionnants nasaux (oxymétazoline, phényléphrine) agissent sur l'obstruction nasale, cependant leur utilisation doit se limiter à 1 semaine pour éviter l'apparition d'une congestion rebond. Les corticoïdes par voie nasale démontrent leur efficacité sur la diminution de la taille du polype et permettent un contrôle de la maladie. Une cure de corticoïdes oraux sera prescrite en cas de persistance des symptômes. La chirurgie n'est envisagée qu'en dernier recours lorsque les symptômes deviennent invalidants (48).

### **1.7. Oxygénothérapie**

L'oxygène est un médicament à visée symptomatique, il a pour but d'augmenter la concentration sanguine d'oxygène ( $PaO_2$ ) chez les patients insuffisants respiratoires ou cardiaques principalement. A l'état normal, la  $PaO_2$  se situe entre 90 et 100 mmHg. Il se présente sous 3 formes : l'oxygène gazeux conditionné dans des bouteilles, l'oxygène liquide et l'oxygène sous forme de concentrateur où l'appareil capte l'air ambiant et le transforme.

L'oxygénothérapie est indiquée lorsque la  $PaO_2 \leq 55$  mmHg ou  $PaO_2$  comprise entre 56 et 59 mmHg s'il y a des signes d'hypoxie tissulaire. Selon les besoins du patient, elle est prescrite selon 2 modalités. L'oxygénothérapie transitoire ou de courte durée est indiquée en cas d'insuffisance respiratoire transitoire. Prescrit par tout médecin, l'oxygène sera alors délivré via un concentrateur ou une petite bouteille d'oxygène sous forme de gaz. Le choix se portera sur une oxygénothérapie de longue durée quand l'insuffisance respiratoire est chronique chez des patients en état clinique stable, l'administration nécessite d'être prolongée (> 15h). Le cas échéant, la prescription et le suivi sont effectués par un pneumologue ou un médecin spécialiste du CRCM. Le matériel utilisé est un concentrateur si le débit est inférieur à 9L par minute, sinon on s'orientera vers de l'oxygène liquide au-delà (36) (82) (83).

## **2. Prise en charge nutritionnelle et digestive**

### **2.1. Adaptation de l'alimentation**

Le déficit nutritionnel résulte d'un déséquilibre entre la perte d'énergie accrue (inflammation, infections respiratoires répétées) et un apport en nutriments faible (malabsorption digestive, diminution de l'appétit causée par l'inflammation pulmonaire, effets indésirables des

traitements et problèmes gastro-intestinaux tels que le RGO, la constipation et le SOID). Il est à l'origine de conséquences néfastes pour l'organisme : retard de croissance, retard pubertaire, aggravation de la fonction pulmonaire, troubles neurologiques chez l'enfant. De plus, les complications métaboliques (diabète, hépatopathie) accentuent ce phénomène (84).

L'amélioration de l'état nutritionnel est donc un enjeu majeur en terme de prise en charge de la mucoviscidose, donc il doit être instauré le plus précocement possible après avoir posé le diagnostic. Il a été observé que les enfants de 4 ans ayant un mauvais état nutritionnel ont une altération de la fonction respiratoire plus marquée à 16 ans (37).

Dans un premier temps, plusieurs mesures préventives vont être appliquées :

- Dès le plus jeune âge, un allaitement exclusif est recommandé si possible. Une étude rétrospective a démontré une meilleure fonction pulmonaire et une diminution des infections chez ces patients, liées au renforcement des défenses immunitaires transmises par le lait maternel. La diversification alimentaire aura lieu au même âge que les autres enfants entre 4 et 6 mois.
- Mise en place d'une éducation nutritionnelle avec un diététicien pour établir des habitudes alimentaires adaptées (84).
- Augmentation des apports énergétiques à raison de 120 à 150% des besoins de la population de même âge, sexe et taille, afin d'avoir une croissance normale et un statut nutritionnel adéquat. Il convient d'assurer un apport suffisant de protéines et de lipides pour prévenir la perte de la masse musculaire. Les acides gras insaturés (tel que l'acide linoléique retrouvé dans les huiles végétales) seront à privilégier, puisque les graisses saturées augmentent le risque cardio-vasculaire (84).

Si la prise pondérale est défavorable, une alimentation hypercalorique et hyperprotidique est à favoriser avec un enrichissement des repas (36).

Lorsque ce n'est pas suffisant, les repas peuvent être complétés par des compléments nutritionnels oraux (sous forme de boissons, crèmes, soupes ou biscuits). Le recours à la nutrition entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie peut avoir lieu si l'alimentation par voie orale est impossible ou insuffisante. Elle est indiquée chez les enfants dont le rapport « poids mesuré/poids attendu pour la taille » < 85% ou chez les adultes ayant un IMC < 18,5 (insuffisance pondérale) (36).

## **2.2. Supplémentations**

Le risque de déshydratation est plus important chez ces patients du fait des pertes hydrosodées, risque majoré lors de situations particulières : sport, fièvre, diarrhées, vomissements ... Afin de la prévenir, les pertes électrolytiques du nourrisson peuvent être palliées par des solutions de réhydratation orale (SRO) type ADIARIL®. Chez l'adulte, il est conseillé d'assurer une hydratation régulière et avec des boissons enrichies en sodium (VICHY®, BADOIT®). Un apport de sodium sous forme de sachets ou de gélules dosées à 500mg ou 1000 mg est également possible (62).

Une supplémentation en oligo-éléments peut être proposée (zinc, sélénium, magnésium...) en fonction des taux sériques (36).

## **2.3. Prise en charge des troubles métaboliques**

### **2.3.1. Insuffisance pancréatique exocrine**

La prise en charge de l'insuffisance pancréatique repose sur une enzymothérapie substitutive orale à base d'enzymes pancréatiques (lipases, amylases et protéases). Leur but est de restaurer l'absorption intestinale des protéines, des lipides et des glucides afin de couvrir suffisamment les besoins énergétiques du patient.

Les enzymes pancréatiques se présentent sous forme de gélules gastro-résistantes contenant des microsphères. La prise est effectuée en début des repas ou des collations pour assurer l'efficacité sur les aliments à venir, soit au moins 3 fois par jour, et plus selon les collations. Le dosage doit être adapté en fonction de l'âge et de la teneur en graisses des aliments, ce qui nécessite une éducation thérapeutique et un suivi régulier par un professionnel de santé. Il est exprimé en unités lipase (UL). Parmi les traitements commercialisés en France, on distingue le CRÉON® 5 000 UL, 12 000 UL, 25 000 UL et 40 000 UL et l'EUROBIOL® 2 500 UL, 12 500 UL et 25 000 UL.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- Pour les nourrissons de moins de 1 an : une dose de 2 000 à 4 000 unités lipase/120 mL de lait maternel ou artificiel.
- De 1 à 4 ans : une dose de 2000 à 4000 unités lipase/g de graisses.

- A partir de 4 ans : débiter par une dose de 500 unités lipase/kg/repas puis avec une augmentation progressive sans dépasser les doses maximales soit 10 000 UL/kg/j avec un maximum de 250 000 UL/j (26).

L'efficacité du traitement est évaluée en pratique par l'absence de symptômes évoquant l'IPE tel que les douleurs abdominales, les selles graisseuses et un mauvais état nutritionnel. (26)

En plus de la prise d'enzymes pancréatiques, les patients sont supplémentés en vitamines liposolubles A, D, E et K (*Tableau 2*). La posologie est évaluée individuellement et adaptée en fonction des taux vitaminiques sériques. Voici les recommandations :

Type de vitamine	Forme/molécule	Posologie
Vitamine A A313®	Rétinol (vitamine A préformée)	Dose de 4 000 à 10 000 UI/j en augmentant progressivement
	Bêtacarotène (provitamine A)	1 mg/kg/j (sans dépasser 50 mg/j) pendant 12 semaines suivi d'une dose d'entretien (sans dépasser 10 mg/j)
Vitamine D	Cholécalciférol (vitamine D3)	< 1 an : 400 UI/j (dose maximale = 1 000 UI/j) > 1 an à 10 ans : 800 UI/j (dose maximale = 2 000 UI/j) > 10 ans : 800 UI/j (dose maximale 4 000 UI/j)
Vitamine E	Alpha-tocophérol	< 1 an : dose de 50 UI/j > 1 an : dose de 100 à 400 UI/j
Vitamine K	Vitamine K1	< 1 an : 0,3 à 1 mg/j > 1 an : 1 à 10 mg/j

*Tableau 2: Les vitamines liposolubles et leur posologie en fonction de l'âge (26)*

Dosages exprimés en Unités Internationales (UI) dont :

- Vitamine A : 1 µg = 0,3 UI
- Vitamine D : 1 µg = 40 UI / Vitamine E = 1 mg = 1,49 UI (26)

### 2.3.2. Diabète

Il a été démontré que les patients atteints conjointement de mucoviscidose et de diabète ont un risque de mortalité plus élevé que ceux étant atteints de mucoviscidose seulement puisque le diabète participe au déclin de la fonction pulmonaire. Cela est lié à l'effet catabolique de l'insuffisance en insuline sur l'état nutritionnel et la masse musculaire, et aussi à l'impact pro-inflammatoire et pro-infectieux de l'hyperglycémie chronique sur la fonction respiratoire, d'où l'importance de le traiter de manière précoce (85). Cependant, la prise en charge du diabète est complexe puisque le profil (jeunes, souvent dénutris) mais également le manque de significativité des paramètres de suivi du diabète (glycémie à jeun, HbA1c) chez ces

patients, posent problème en terme d'observance. C'est pourquoi il est nécessaire d'assurer un accompagnement rapproché par une équipe multidisciplinaire, notamment avec un diabétologue et un spécialiste en diététique dans ce cas précis (26).

Au stade de l'intolérance au glucose, seuls une surveillance rapprochée et des conseils diététiques sont mis en place (36). En cas de diabète confirmé, la prise en charge associe un traitement médicamenteux et des règles hygiéno-diététiques. Le diabète étant inhérent à un déficit insulino-sécrétoire, les modifications alimentaires ne nécessitent pas de réduire l'apport en glucides comme ce serait le cas pour les diabétiques de type 2 (86). De plus, du fait des problèmes de malabsorption des nutriments chez les patients et du risque de dénutrition associé, leur alimentation doit être hypercalorique et hyperprotidique, avec de nombreuses collations. Le but sera donc de maintenir un équilibre calorique, en privilégiant les aliments à index glycémique faible. Il est également conseillé de pratiquer une activité physique régulière pour améliorer l'efficacité de l'insuline (26).

Quant au traitement, il repose sur une insulinothérapie dont le schéma thérapeutique sera individualisé pour chacun. A l'heure actuelle, il s'agit du seul traitement ayant démontré une baisse de la mortalité et de la morbidité chez ces patients (86). Les schémas utilisés sont de type bolus avec des insulines rapides uniquement ou basal-bolus avec l'utilisation d'insulines rapides et lentes en cas d'hyperglycémies à jeun. Les insulines rapides vont couvrir les hyperglycémies postprandiales, et les insulines lentes vont assurer une couverture basale de la glycémie (26) (*Tableau 3*). Un traitement par pompe à insuline portable pourra être également proposé : il fait appel à l'utilisation d'insuline rapide en continu à intervalles réguliers correspondant à la couverture basale, avec des bolus pour couvrir une hyperglycémie lors des repas et des collations. La pompe à insuline permettrait de réduire les variabilités glycémiques notamment les hypoglycémies (86).

Insuline	Dénomination Commune Internationale (DCI)		Spécialités	Délai d'action	Durée d'action
Action ultra-rapide	Insuline glulisine		APIDRA®	15 min	2 à 5 h
	Insuline lispro		HUMALOG®		
	Insuline asparte		NOVORAPID®	7,5 min	3 à 5h
			FIASP®		
Action rapide	Insuline humaine		ACTRARAPID®	30 min	7 à 8h
			UMULINE® rapide		5 à 7h
Action intermédiaire	Insuline isophane		INSULATARD®	1 h	16 à 24h
			UMULINE® NPH		18 à 20h
Action lente	Insuline glargine		LANTUS®	2 à 4h	<24h
			ABASAGLAR®		
			TOUJEO®		
	Insuline détémir		LEVEMIR®	1 à 2h	14 à 24h
	Insuline dégludec		TRESIBA®		> 42h
MIXTE	Ultra-rapide + intermédiaire	Insuline aspartate 30 (30% d'insuline rapide)		15 min	14 à 24h
		NOVOMIX 30®			
		Insuline aspartate 50			
		NOVOMIX 50®			
		Insuline aspartate 70			
	NOVOMIX 70®				
Insuline lispro 25		HUMALOG MIX 25®	30 min	14 à 24h	
Insuline lispro 50		HUMALOG MIX 50®			
Rapide + intermédiaire	Insuline humaine 30		MIXTARD 30®	30 min	14 à 24h
			UMULINE® Profil 30		

Tableau 3 : Les différents types d'insulines et leur spécificité (87)

La surveillance par l'hémoglobine glyquée et le dépistage des complications microvasculaires seront également mis en place (36).

## 2.4. Pancréatite aiguë

Le traitement reste symptomatique, avec la prise d'antalgiques combinée à une réhydratation intraveineuse chez ces patients sujets à une déshydratation importante (40).

## 2.5. Prise en charge des troubles digestifs

### 2.5.1. SOID

La prise en charge est variable en fonction de l'atteinte. En cas de SOID incomplet, elle repose sur une réhydratation orale du patient et sur l'administration d'un laxatif osmotique à base de polyéthylène glycol (FORLAX®, MOVICOL®, TRANSIPEG®) à la posologie de 20 à 40 mL/kg/h sans dépasser 1L/h sur 8 heures.

Lors d'un SOID complet, l'hospitalisation s'impose. Le patient sera perfusé et un lavement hyperosmolaire à base de Gastrographine® sera effectué. Dans les cas les plus compliqués, on peut avoir recours à une intervention chirurgicale.

Afin de prévenir cette complication, le patient doit être observant quant à la prise de ses extraits pancréatiques et assurer une hydratation régulière. Les laxatifs osmotiques seront prescrits dès lors que la fréquence des selles diminue (40).

### 2.5.2. Iléus méconial

Les lavements par des produits de contraste permettent de lever l'occlusion de l'intestin grêle. La chirurgie est pratiquée pour les cas les plus graves et en l'absence d'évacuation suite aux lavements (45).

### 2.5.3. Prise en charge du reflux gastro-œsophagien (RGO)

Pour les patients présentant un RGO sans complications, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est instauré (Tableau 4). Ces médicaments inhibent de manière irréversible la pompe  $H^+/K^+$  ATPase (aussi appelée pompe à protons), afin que la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac soit diminuée et qu'ainsi le pH gastrique augmente. La posologie est débutée à une dose standard pour une durée de 4 à 8 semaines, en une prise unique, 15 minutes avant un repas. Si les symptômes persistent à dose standard, soit le dosage de l'IPP pourra être doublé, soit l'IPP pourra être modifié, soit un médicament prokinétique pourra être ajouté (88).

DCI	Nom commercial	Dose standard	Double dose
Oméprazole	MOPRAL®	20 mg	40 mg
Pantoprazole	INIPOMP®	20 mg	40 mg
Esomeprazole	INEXIUM®	20 mg	40 mg
Lansoprazole	LANZOR® OGAST®	15 mg	30 mg
Rabéprazole	PARIET®	10 mg	20 mg

Tableau 4 : Les inhibiteurs de la pompe à protons à dose standard et à double dose (88)

Parmi les prokinétiques, on peut citer le métoclopramide et la dompéridone. Ce sont des neuroleptiques antagonistes de la dopamine, qui stimulent la motricité œsogastroduodénale à l'origine d'une augmentation de la vitesse de vidange de l'estomac. Ils sont ainsi utilisés pour leur action antiémétique et anti-reflux, à prendre 15 minutes avant un repas (89).

Si malgré un traitement médicamenteux bien conduit, des exacerbations pulmonaires fréquentes, une déclinaison de la fonction pulmonaire et une aggravation nutritionnelle persistent, le traitement chirurgical sera proposé. La fundoplicature de Nissen, procédure la plus pratiquée, consiste à réduire le reflux en augmentant la pression du sphincter œsophagien inférieur. Le fundus gastrique (partie supérieure de l'estomac) est enroulé et est suturé autour de la partie basse de l'estomac pour augmenter la pression du sphincter œsophagien inférieur afin de réduire le reflux (43).

En plus de réduire l'acidité, les IPP peuvent contribuer à l'absorption des enzymes pancréatiques. En alcalinisant le pH intestinal, ils facilitent l'action des EP et ainsi l'absorption des graisses (26).

## **2.6. Traitements des troubles hépatiques**

Actuellement, il n'existe pas de traitements pour limiter la progression ou soigner l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose. Bien que son bénéfice n'ait pas été prouvé, seule l'administration d'acide ursodésoxycholique (AUDC) est utilisée chez les patients dont le diagnostic a été confirmé. Il s'agit d'un acide biliaire hydrophile qui réduit la viscosité de la bile (30). Le traitement est débuté par une dose de 20 à 25 mg/kg/j répartis en 2 à 3 prises quotidiennes par voie orale (90). En France, on distingue 3 spécialités : le CHOLURSO® et le DELURSAN® disponibles en 250 mg et 500 mg, l'URSOLVAN® disponible en dosage de 200 mg (87).

Etant donné que la dénutrition aggrave les hépatopathologies, il convient d'assurer une prise en charge concomitante de celle-ci. Il est également recommandé de prévenir les autres causes d'atteinte hépatique par la vaccination contre les hépatites A et B (*cf. partie 4.1*) (36).

## **3. Prise en charge de l'infertilité**

Auparavant, la grossesse était déconseillée chez les femmes en raison des préoccupations liées à l'altération de l'état de santé général de la patiente et d'une faible espérance de vie. Désormais, une meilleure prise en charge a permis aux patients de considérer une éventuelle parentalité (47). En cas de désir de grossesse, le partenaire devra être testé afin de détecter la présence ou non de mutation(s) du gène CFTR lors du conseil génétique. La prise en charge du couple sera effectuée dans un service spécialisé, il sera informé des risques liés à cette grossesse et un séquençage du gène pourra être effectué en cas de doute. Même s'ils

présentent au moins une mutation, un diagnostic pré-implantatoire de leur embryon après fécondation *in vitro* peut être effectué pour détecter s'il est porteur de la mucoviscidose.

Chez l'homme, l'azoospermie est obstructive, c'est-à-dire que les spermatozoïdes sont matures mais ne peuvent sortir de l'épididyme à cause d'une anomalie des canaux déférents. Ainsi un prélèvement de sperme est effectué directement dans les testicules ou l'épididyme selon plusieurs techniques chirurgicales. L'aspiration microchirurgicale des spermatozoïdes épидидymaires (MESA) consiste à recueillir le sperme après incision des tubules de l'épididyme. L'autre option, appelée aspiration percutanée de sperme épидидymaire (PESA), repose sur le même principe. Il est préféré pour son caractère moins invasif lié à l'absence d'incision, car à la place de l'incision une aiguille est insérée à travers la peau dans l'épididyme. Et enfin, la dernière technique implique le prélèvement des spermatozoïdes directement dans les testicules.

Chez la femme il convient de s'assurer que son cycle ovulatoire et son utérus sont normaux. Si ce n'est pas le cas, des traitements existent pour rétablir une ovulation régulière tels que la pilule contraceptive, le clomiphène et les gonadotrophines. Ensuite, différentes options leur sont présentées, à savoir : la fécondation in vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), l'insémination intra-utérine (IIU). Ce sont des options de choix pour ces patientes puisqu'elles contournent la principale cause de leur infertilité, le mucus cervical anormal (91).

#### **4. Prévention et traitements des infections**

##### **4.1. La vaccination en prévention des infections**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, tout enfant né à partir de cette date doit avoir les 11 vaccinations obligatoires durant les 18 premiers mois de sa vie, afin qu'il soit éligible à l'entrée ou au maintien en collectivité, sauf contre-indications médicales (allergie grave...) (92) (*Figure 18*).

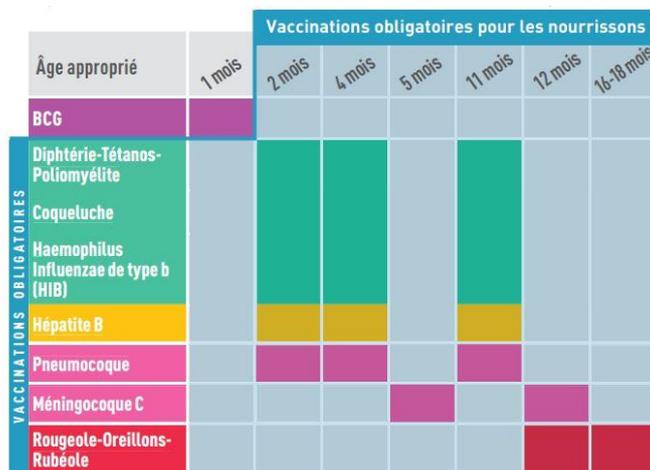


Figure 18 : Calendrier des vaccinations obligatoires chez les nourrissons 2021 (93)

En plus, chez les patients atteints de mucoviscidose, il est conseillé de respecter les recommandations vaccinales concernant :

- Le vaccin contre l'hépatite A : (Tableau 5)

	Nom du vaccin	Nombre de doses	Délai entre la 1 <sup>ère</sup> dose et le rappel
Jusqu' à 15 ans révolus	AVAXIM 80®	2 doses	6 à 36 mois
	HAVRIX 720®		6 à 12 mois
Adulte	AVAXIM 160®		
	HAVRIX 1440®		
	VAQTA 50®		

Tableau 5 : Vaccins contre l'hépatite A selon l'âge et les spécialités utilisées (92)

- Le vaccin contre l'hépatite B : la vaccination est effectuée chez le nourrisson selon le schéma 3 doses (à 2 mois, 4 mois puis 11 mois de vie) avec le vaccin hexavalent (INFANRIX HEXA®, HEXYON®, VAXELIS®) (Tableau 6). Des rattrapages sont possibles :

	Nom du vaccin	Nombre de dose	Intervalles entre les doses
De 11 à 15 ans révolus	HBVAXPRO 5µg ENGERIX B10 µg	3 doses	0, 1, 6 mois
	ENGERIX B20 µg	2 doses	0 et 6 mois
A partir de 16 ans	HBVAXPRO 10 µg	3 doses	0, 1, 6 mois
	ENGERIX B20 µg	4 doses (schéma accéléré)	JO, J7 et J21 Rappel 12 mois après

Tableau 6 : Schémas de vaccination contre l'hépatite B selon l'âge et les spécialités utilisées (92)

- Vaccin contre la coqueluche : obligatoire jusqu'à 11 mois selon le schéma à 3 doses (2 mois, 4 mois et 11 mois de vie), puis un rappel à 6 ans, effectué avec un vaccin à dose entière d'antigènes coquelucheux (par exemple avec le vaccin tétravalent INFANRIXTETRA® TETRAVAC-ACELLULAIRE® ou le vaccin hexavalent INFANRIXHEXA® HEXYON®). Ensuite plusieurs rappels sont recommandés entre 11 et 13 ans, 25 ans, 45 ans et 65 ans, puis tous les 10 ans, avec un vaccin à dose réduite d'antigènes coquelucheux (dont les vaccins tétravalents BOOSTRIXTETRA® et REPEVAX®) (92).
- Vaccin antipneumococcique : le vaccin contre les infections à pneumocoques est obligatoire jusqu'à 11 mois avec un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC 13) appelé PREVENAR 13®, des rappels supplémentaires sont recommandés chez les patients à risque (Tableau 7). Si le patient a été vacciné par VPC 13, les rappels se font avec un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP23) appelé PNEUMOVAX® (92).

Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfants de plus de 5 ans et adultes à risque d'IP
VPC 13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 et 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC 13 : Une dose de VPP23 à l'âge de 24 mois	<b>Non vaccinés antérieurement :</b> Une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23 (> S8)
<b>Prématurés et nourrissons à risque d'IP :</b> Une dose de VPC13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à 11 mois	<b>Si non vaccinés antérieurement :</b> Deux doses de VPC13 (S0, S8) suivies d'une dose de VPP23(≥ S16)	<b>Vaccinés antérieurement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>avec la séquence VPC13-VPP23 :</b> Une dose de VPP23 avec un délai d'au moins 5 ans après la dernière dose de VPP23</li> <li>• <b>Vaccinés depuis plus de 1 an avec le VPP23 :</b> VPC13. Revaccination par VPP 23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier VPP23</li> </ul>

Tableau 7 : Schémas de vaccination chez les personnes à risque d'infections à pneumocoques (92)

- Vaccin contre la grippe : Les patients atteints de mucoviscidose font partis des personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, donc il est fortement recommandé pour ces patients de se faire vacciner de façon annuelle. C'est également conseillé pour son entourage afin de limiter sa transmission (36). Deux vaccins tétravalents peuvent être utilisés pour cette population : VAXIGRIP TETRA® est administré à partir de 6 mois et l'INFLUVAC TETRA® dispose d'une AMM à partir de 3 ans. Pour ces deux vaccins un rappel à 1 mois d'intervalle est nécessaire en cas de primo-vaccination jusqu'à 8 ans révolus (92).

#### 4.2. Traitement des infections

Il est capital d'identifier les pathogènes présents dans les expectorations afin d'adapter la stratégie thérapeutique et prévenir le risque de transmission croisée entre les patients. Pour

cela, les ECBC (Examens Cyto-Bactériologique des Crachats) sont effectués sur des sécrétions recueillies soit lors de séances de kinésithérapie par expectoration du patient, soit par endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire quand la situation clinique le nécessite chez les enfants. Un ECBC est effectué au moins tous les 3 mois et à chaque poussée. Si les symptômes ne sont pas significatifs, l'identification des poussées se traduit par une baisse de la VEMS de plus de 10%, chez une personne fournissant des mesures reproductibles (21).

Les infections sont traitées en fonction des pathogènes identifiés, des résultats de l'antibiogramme permettant de déterminer leur sensibilité et leur résistance aux antibiotiques, de la gravité clinique (toux, purulence), des conséquences fonctionnelles (spirométrie) ou lésionnelles (radiographie ou scanner thoracique) (36). Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* marquent un tournant péjoratif dans la prise en charge de la maladie. Avant son apparition, l'antibiothérapie visera à éradiquer les pathogènes les plus souvent rencontrés, à savoir *Staphylococcus aureus* (SA) et *Haemophilus influenzae* (HI) (62).

Il faut tenir compte d'une modification de la pharmacocinétique chez les patients mucoviscidosiques afin d'adapter les dosages. En effet, le médicament sera éliminé plus rapidement parce que leur volume de distribution est augmenté et la demi-vie plasmatique est diminuée (35). La mise en place précoce d'une antibiothérapie permet de diminuer la charge bactérienne, et aussi une amélioration significative des symptômes (36).

#### **4.2.1. Infections à *Staphylococcus aureus* (SA)**

*Staphylococcus aureus* (ou staphylocoque doré) est une bactérie en forme de cocci à gram + qui est retrouvée à l'état commensal dans les voies respiratoires. Plusieurs types de SA sont distingués en fonction de leur sensibilité à la méticilline : les souches de SA sensibles à la méticilline (SAMS) sont plus fréquentes que les SA résistants à la méticilline (SARM) (75).

##### ➤ *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible (SAMS)

Le traitement contre les infections à SAMS repose sur une bêta-lactamine par voie orale en première intention pendant une durée d'au moins 14 jours (*Tableau 8*). L'utilisation de céphalosporines à large spectre, c'est-à-dire les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération (Céfaclor et Céfalexine par exemple), sont à éviter du fait de l'apparition de résistance à *Pseudomonas aeruginosa*. En cas d'allergie à la pénicilline, l'association d'acide fusidique-rifampicine et la pristnamycine sont des alternatives de choix. La voie intraveineuse peut être utilisée pour certaines exacerbations sévères (75) (76).

	DCI	Nom commercial	Posologies	
			Enfant	Adulte
<b>BÊTA-LACTAMINES</b>	<b>Amoxicilline + Acide clavulanique</b>	AUGMENTIN®	80 mg/kg/j Max 3 000 mg/j	3 000 mg/j répartis en 3 prises
	<b>Cloxacilline</b>	ORBÉNINE®		100 à 150 mg/kg/j
	<b>Oxacilline</b>	ISTOPEN®	50 à 100 mg/kg/j	100 à 150 mg/kg/j
<b>FUSIDANINES</b>	<b>Acide fusidique</b> (en association)	FUCIDINE®	30 à 60 mg/kg/j Max 1 500 mg/j	1000 à 1500 mg/j
<b>RIFAMYCINES</b>	<b>Rifampicine</b> (en association)	RIFADINE®	20 à 30 mg/kg/j	
<b>SYNERGISTINES</b>	<b>Pristinamycine</b>	PYOSTACINE®	50 mg/kg/j Max 4 000 mg/j	

Tableau 8 : Antibiotiques per os dirigés contre les SAMS dans la mucoviscidose (liste non exhaustive) (76)

➤ *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant (SARS)

La bithérapie à base de pristinamycine et de rifampicine par voie orale est indiquée en première intention durant 14 jours. Il s'agit de l'association d'un antibiotique de la famille des synergistines (pristinamycine PYOSTACINE®) à la posologie de 50 mg/kg/j et un antibiotique de la famille des rifamycines (rifampicine RIFADINE®), aussi utilisé comme antituberculeux, à raison de 20 à 30 mg/kg/j en 2 prises journalières. La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique, notamment du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), donc son association avec des molécules métabolisées par ce même cytochrome est à surveiller, notamment les contraceptifs oraux et les antiprotéases. Le linézolide (ZYVOXID®), un antibiotique de la famille des oxazolidinones, constitue une alternative par voie orale. Sa posologie est de 10 mg/kg/dose chez l'enfant sous forme de suspension buvable et chez l'adulte elle est de 600 mg par dose répartie en 2 prises par jour, pendant 14 jours. Il s'agit d'un médicament hospitalier, disponible à la rétrocession. En cas d'échec après une antibiothérapie par voie orale, les glycopeptides, dont la vancomycine et la teicoplanine, peuvent être administrés par voie intraveineuse (76) (75).

#### 4.2.2. Infections à *Haemophilus influenzae* (HI)

L'utilisation d'une bêta-lactamine en monothérapie orale pendant au moins 14 jours constitue un traitement de choix. L'association d'une pénicilline et d'un inhibiteur de bêta-lactamase (amoxicilline-acide clavulanique AUGMENTIN®) est privilégié en première intention. Les céphalosporines (céfuroxime, cefpodoxime, céfixime) peuvent être une alternative (94).

#### 4.2.3. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* (PA) est une bactérie à gram négatif opportuniste, habituellement retrouvée dans l'environnement, qui colonise les voies respiratoires de façon importante chez les patients atteints de la mucoviscidose. La présence de la bactérie dans les sécrétions est un facteur de mauvais pronostic puisqu'elle est associée à une dégradation pulmonaire majeure (36) (75). De plus, son passage à la chronicité réduit ses chances d'éradication du fait de ses mécanismes d'adaptation : formation d'un biofilm, passage à des souches mucoïdes qui sécrètent des polysaccharides formant une matrice autour de la bactérie ... Ils confèrent à terme une résistance à certains antibiotiques et contournent le système immunitaire de l'hôte. Cependant une antibiothérapie prophylactique n'est pas justifiée, elle risque de sélectionner les souches résistantes et de limiter l'arsenal thérapeutique en cas d'infection avérée (36)(75).

La prise en charge diffère selon le stade de l'infection. La primo-infection correspond à la première détection du pathogène dans les sécrétions du patient, une absence d'infection pendant au moins un an suivant l'éradication est également considérée comme telle. Elle est caractérisée par la colonisation de souches sauvages, non mucoïdes, qui sont sensibles aux antibiotiques habituels. L'objectif est d'éradiquer rapidement la bactérie. Le consensus de 2002 recommande l'utilisation d'une association d'antibiotiques, une bêtalactamine avec un aminoside par voie intraveineuse durant 14j, suivi d'une cure de colistine par aérosol durant 3 à 6 mois (75). Or, de récentes études cliniques préconisent une monothérapie par voie inhalée à la tobramycine 2 fois/j pendant 28j, elle peut être suffisante en première intention (76)(62). Si l'infection persiste ou des signes de gravité sont présents, le recours à un traitement par voie intraveineuse est envisagé selon le schéma du consensus (75).

Quant à l'infection chronique, elle se définit par la « présence du germe pendant au moins 6 mois, identifiée par 3 prélèvements à au moins 1 mois d'intervalle (ou dans plus de 50% des prélèvements de l'année) et/ou la présence d'anticorps à un taux significatif vis-à-vis de la bactérie » (75)(76). Les souches s'adaptent et deviennent progressivement résistantes aux antibiotiques. Les exacerbations sont traitées par une bithérapie associant une bêtalactamine (ceftazidime, méropénèm, l'association pipéracilline-tazobactam) et un aminoside (tobramycine, amikacine) par voie intraveineuse, la durée de traitement pouvant aller de 14 à 21 jours (*Tableau 9*). A ce stade, le choix est fait en fonction des antibiothérapies antérieures ayant démontré leur efficacité. Plusieurs antibiotiques peuvent être associés en cas de

souches multirésistantes. Afin de maintenir la charge bactérienne au minimum, un traitement prolongé est recommandé. Il repose sur un antibiotique inhalé (aztréonam, tobramycine, colistine) durant 28 j, avec un traitement séquentiel d'un mois sur deux pour éviter l'apparition de résistances et limiter les effets indésirables (75) (62).

L'utilisation de diffuseurs portables est fréquente en cas d'antibiothérapie fréquente pour faciliter l'autonomie et la mobilité. L'antibiothérapie par aérosol peut être utilisée entre 2 cures d'antibiotiques par intraveineuse (35).

Voie	DCI	Nom commercial	Posologies		
			Enfant	Adulte	
INHALEE	<b>Aztréonam</b>	CAYSTON®	Cf. anti-infectieux inhalés (partie 1.5.2.4)		
	<b>Colistine</b>	COLIMYCINE®			
	<b>Tobramycine</b>	NEBCINE® TOBI®			
ORALE	<b>Ciprofloxacine</b> (fluoroquinolones)	CIFLOX®	40 mg/kg/j (max 1 500 mg/j)	1 à 1,5 g/j (max 1 500 mg/j)	
INTRAVEINEUSE	Bêta-lactamines	<b>Aztréonam</b>	AZACTAM®	50 mg/kg/dose toutes les 6 à 8h (max 8 g/j)	150-200 mg/kg/j (max 12 g/j)
		<b>Ceftazidime</b>	FORTUM®	200 à 250 mg/kg/j en 3 injections (max 12 g/j)	
		<b>Imipenem</b>	TIENAM®	75-100 mg/kg/j (max 4g/j)	
		<b>Méropenem</b>	MERONEM®	120-160 mg/kg/j (max 6g/j)	
		<b>Pipéracilline</b> <b>(± tazobactam)</b>	PIPÉRILLINE® TAZOCILLINE®	300 mg/kg/j (max 18 g/j)	200 mg/kg/j (max 12 g/j)
		<b>Ticarcilline</b> <b>(± acide clavulanique)</b>	TICARPEN® CLAVENTIN®	250 mg/kg/j (max 20 g d'acide clavulanique)	400 mg/kg/j (max 15g/j, 1200 mg/j d'acide clavulanique)
	Aminosides	<b>Amikacine</b>	AMIKLIN®	20-30 mg/kg/j (max <1,5g)	20-30 mg/kg/j (max 20 mg/kg/j, dose cumulée <15g)
		<b>Tobramycine</b>	NEBCINE®	8-10 mg/kg/j	
		<b>Colistine</b> (polymyxine)	COLIMYCINE®	0,1-0,15 MUI/kg/j	
		<b>Ciprofloxacine</b> (fluoroquinolone)	CIFLOX®	30 mg/kg/j (max 1 200mg/j)	400 à 1 200 mg/j

Tableau 9 : Antibiotiques dirigés contre *Pseudomonas aeruginosa* et leur posologie (liste non exhaustive) (76) (75)

#### 4.2.4. Infections fongiques

D'après le Registre Français de la Mucoviscidose 2019, les infections à *Aspergillus* représentent presque 30% des germes identifiés lors d'un ECBC chez les patients, après les infections à SAMS et à *Pseudomonas aeruginosa* (2).

Le traitement repose sur une corticothérapie *per os* à raison de 1 à 2 mg/kg/j de prednisolone (SOLUPRED®), pendant une durée d'environ 2 mois. Il est souvent associé à des antifongiques imidazolés, dont l'intérêt est de réduire le portage bronchique d'*Aspergillus* et ainsi d'améliorer la réponse des corticoïdes. L'itraconazole (SPORANOX®) *per os* est utilisé en première intention à la posologie de 10 mg/kg/j répartis en 2 prises (ou 200 mg 2 fois/j) après un repas. Malgré son efficacité sur *Aspergillus fumigatus*, le voriconazole (VFEND®) est utilisé en deuxième intention du fait du risque de photosensibilisation sévère à l'origine de dysplasie ou de cancer de la peau, justifiant l'arrêt du traitement dans ce cas-là. Sa posologie est dépendante du poids, soit 6 mg/kg/j, à prendre une heure avant ou après le repas. Lors de son utilisation, une haute protection solaire (au minimum SPF 50) lors de toute exposition prévient cet effet indésirable. Le posaconazole (NOXAFIL®) sous forme de comprimés gastro-résistants présente une meilleure biodisponibilité et il est utilisé à la posologie de 300 mg/j (62).

La durée du traitement peut aller de 4 à 6 mois environ. Une surveillance des taux sériques des antifongiques est nécessaire afin d'adapter leur posologie. Les antifongiques azolés sont des puissants inhibiteurs du CYP 3A4, donc la co-administration avec des substrats de ce cytochrome pourrait augmenter leur concentration plasmatique et ainsi accroître le risque d'apparition des effets indésirables, dont certains peuvent être graves voire mortels. Il faut surveiller la prise concomitante d'autres médicaments durant le traitement, et modifier les traitements pouvant être contre-indiqués (statines, dérivés de l'ergot de seigle, Dabigatran PRADAXA®, Ticagrelor BRILIQUE® par exemple) (95). L'omalizumab (XOLAIR®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-IgE, pour lequel des résultats cliniques efficaces ont été rapportés pour les formes non contrôlées par les corticoïdes (62) (36).

### 5. La greffe d'organe

La greffe ou transplantation est une opération chirurgicale qui consiste à remplacer un organe défaillant par un organe sain.

L'évolution de la maladie vers une insuffisance respiratoire terminale nécessite le recours à une transplantation de poumons. Plus de 90% des patients mucoviscidosiques greffés ont

recours à la greffe bi-pulmonaire (2). En France, la mucoviscidose est la deuxième indication de la transplantation pulmonaire. Afin d'envisager un projet de greffe pulmonaire, il faut qu'au moins l'un des critères suivants soit présent :

- « Chute du VEMS < 30% et/ou baisse importante du VEMS malgré un traitement médical bien conduit
- Exacerbations fréquentes et/ou dépendance aux cures d'antibiotiques intraveineuses
- Hémoptysies fréquentes ou massives non contrôlées par embolisation
- Pneumothorax fréquents ou compliqués
- Hospitalisation en unités de soins intensifs pour exacerbation
- Dépendance à l'oxygène et/ou à la ventilation non invasive »

Dans ce contexte, le patient va être redirigé vers un centre de transplantation pour entamer un parcours de pré-greffe où des examens seront réalisés (sérologiques, EFR, imagerie, recherche d'infections ...) pour évaluer son état de santé et son éligibilité. Ensuite, il sera inscrit sur la liste d'attente. Après une transplantation, un traitement immunosuppresseur est initié et poursuivi à vie pour prévenir le rejet du greffon par le receveur (36).

La pathologie atteint également d'autres organes, eux aussi concernés par la transplantation, associés ou non à la greffe de poumons. Le choix sera toujours envisagé de manière individuelle par les équipes médicales. C'est le cas du foie (3,2% des malades greffés) et des reins (6,5% des malades greffés). La greffe d'îlots pancréatiques est possible également et n'est envisagée qu'en dernier recours pour les patients avec une atteinte pancréatique endocrine sévère (0,1% des greffés) (62) (26).

### **III. Nouvelles approches thérapeutiques**

#### **1. Thérapies ciblant le gène**

##### **1.1. La thérapie génique**

La thérapie génique est explorée depuis la découverte de la physiopathologie de la maladie. Elle présente l'avantage de restaurer les fonctions de la protéine CFTR indépendamment du type de mutation portée par le patient.

Le principe est d'apporter une copie du gène CFTR sous forme d'ADN complémentaire dans le noyau. Pour cela, on utilise des vecteurs, viraux (adénovirus, lentivirus) ou non viraux (liposomes), pour compacter et délivrer le gène d'intérêt dans les cellules cibles. La voie

d'administration privilégiée est la voie inhalée par nébulisation pour permettre de cibler directement les cellules de l'épithélium respiratoire, ce qui évite l'exposition systémique et réduit ainsi les effets indésirables (96). La difficulté repose principalement sur l'intégration du gène dans la cellule cible, le vecteur devant réussir à passer au travers des mécanismes de défenses physiques (clairance mucociliaire) et immunologiques des voies respiratoires, un milieu d'autant plus hostile chez ces patients. Les essais réalisés pour le moment n'ont pas été concluants puisque les vecteurs viraux ont induit des réactions inflammatoires (9).

Les vecteurs non viraux ne sont pas immunogènes mais l'efficacité du transfert du gène est inférieure. Après 1 an d'administration mensuelle de plasmide ADN portant l'ADNc du gène CFTR couplé à un vecteur liposomal (GL67A) par nébulisation, les patients ayant bénéficié du traitement avaient une fonction respiratoire stable (VEMS + 3,7%) par rapport au groupe placebo. Les résultats restent modestes et des améliorations sont nécessaires afin d'accroître son efficacité (97).

## **1.2. Edition génique**

L'édition de l'ADN consiste à modifier le génome de manière définitive afin de produire une protéine CFTR fonctionnelle, cet outil constitue une stratégie thérapeutique prometteuse dans la mucoviscidose. Par modification, on entend l'insertion, le remplacement ou le retrait d'ADN sur des sites spécifiques, et cela grâce à des nucléases entre autres (9).

Les nucléases sont des outils géniques qui clivent l'ADN sur le site d'intérêt. Le système CRISPR/Cas9, un système d'édition de l'ADN, utilise un ARN guide, qui possède une région complémentaire à la séquence d'ADN mutée pour indiquer la zone à couper par la nucléase Cas9. Après la rupture de l'ADN, une recombinaison homologue avec le gène de type sauvage est effectuée grâce aux mécanismes de réparation de l'ADN endogène, à l'endroit de la coupure (*Figure 19*). Les obstacles sont les mêmes que la thérapie génique, puisque son intégration dans les cellules nécessite un vecteur (viral ou synthétique). Le risque d'erreur, c'est-à-dire une modification du génome en dehors du site voulu, est à prendre en compte, car cela pourrait provoquer davantage de mutations. Cette approche reste encore au stade expérimental (14) (9).

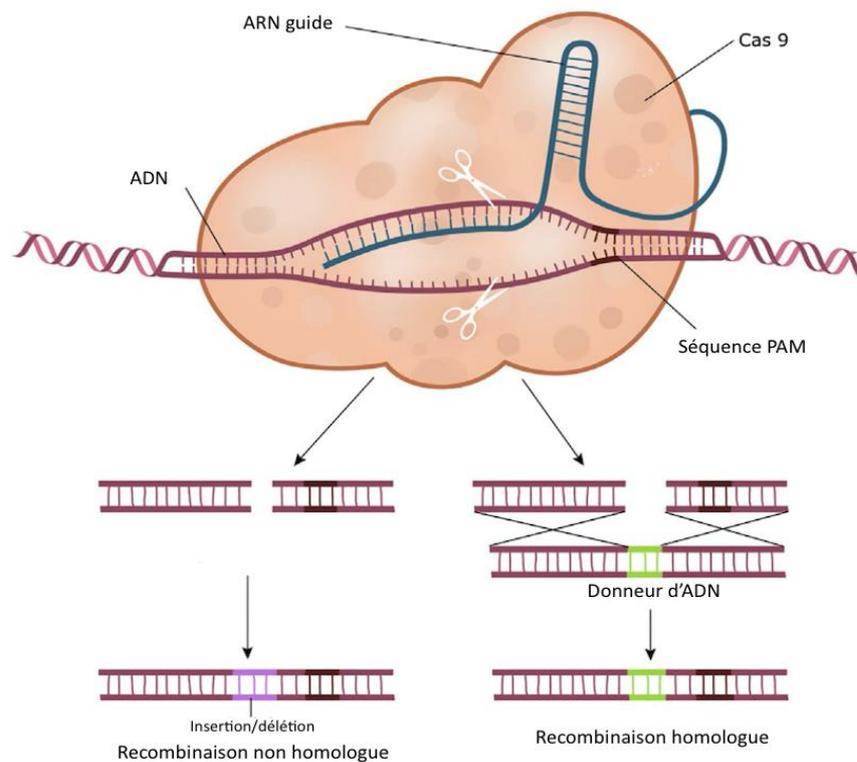


Figure 19 : Le système d'édition génique CRISPR/Cas9 (98)

## 2. Thérapies ciblant l'ARN

### 2.1. Apport de l'ARNm

Son but est d'administrer un ARNm non muté pour restaurer la protéine CFTR afin qu'elle soit fonctionnelle, sans distinction de mutation. Elle se base sur l'administration d'une nanoparticule à base de lipides qui sert de « véhicule » à l'ARNm. *In vitro*, sur des cellules bronchiques de patients, elle a montré une augmentation du CFTR localisé à la membrane. *In vivo*, chez des souris, l'activité du CFTR s'est améliorée avec une sécrétion appropriée d'ions chlorures dans les voies respiratoires. Des études sont en cours, dont l'essai RESTORE-CF, qui teste les modifications de la fonction pulmonaire (VEMS), après administration du médicament expérimental « MRT5005 » par voie inhalée. Les résultats de cette étude pourraient ouvrir de nouvelles possibilités quant à l'utilisation de l'ARNm dans le traitement de la mucoviscidose (99) (100).

Or, ce processus reste complexe, du transport jusqu'à sa cible et à sa reconnaissance par le ribosome pour permettre la synthèse d'une protéine CFTR complète et fonctionnelle. En outre, l'expression de l'ARNm reste transitoire, ainsi les administrations nécessitent d'être répétées pour maintenir l'expression durable du CFTR. Les vecteurs utilisés à hautes doses,

composés de lipides, peuvent aussi déstabiliser la membrane plasmique et induire des toxicités (99) (101).

## **2.2. La thérapie antisens**

L'épissage correspond à une étape de maturation du pré-ARNm, après qu'il est transcrit à partir de l'ADN. Durant cette étape, les parties non codantes, appelées introns, sont supprimées et les exons sont raccordés pour former l'ARN messenger. Le pré-ARNm contient des sites d'épissage à l'extrémité de chaque intron pour indiquer à la machinerie d'épissage, le spliceosome, où cliver. L'ARNm va ensuite être traduit pour former la protéine correspondante. Un défaut lors de l'épissage peut amener à la production d'une protéine non fonctionnelle ou à son absence. Afin de pallier ce problème, la thérapie antisens se base sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens (OAS). Ce sont des ARN à simple brin dont la séquence est complémentaire à l'ARN messenger, ils modifient l'ARNm durant l'étape d'épissage.

Selon l'endroit sur lequel l'OAS s'apparie, le résultat est différent : augmentation de la production de protéine par correction du défaut sur l'ARNm ou au contraire diminution de la synthèse de protéine en induisant sa dégradation. Cette technique ne pose pas de problème d'intégration au génome. Dans la mucoviscidose, les OAS ont pour but de cibler l'ARNm du CFTR, alors que d'autres approches visent à modifier l'ARNm de protéines non CFTR comme les canaux ioniques. Pour le moment, les essais menés avec cette approche ont permis la commercialisation de plusieurs médicaments mais aucun n'est destiné à la mucoviscidose. Les études se poursuivent et révèlent des résultats prometteurs (99).

### **2.2.1. Canal CFTR**

L'éluforsen (QR-010) est un oligonucléotide d'ARN complémentaire de la région de l'ARNm du CFTR située aux alentours de la délétion p.Phe508del, sur laquelle il s'hybride et cela aboutit à la synthèse d'une protéine fonctionnelle, le mécanisme exact par lequel il agit n'est pas connu. Les études préliminaires dans lequel il était administré 3 fois/semaine par voie nasale ont montré une augmentation de l'activité du CFTR mesurée par la DPN (96).

Les patients porteurs de mutations d'épissage (classe V) pourraient profiter de cette thérapie aussi, comme la mutation c.3718-2477C>T. Le but est de masquer les sites d'épissage qui entraînent une dégradation prématurée de l'ARNm, cela est possible grâce aux OAS. *In vitro*, des cellules de l'épithélium respiratoires traités avec un OAS ont produit une protéine CFTR

avec un épissage correct et une protéine fonctionnelle. En fonction des mutations, les OAS peuvent être amenée à augmenter la reconnaissance de certains sites d'épissage (99).

### 2.2.2. Modification des canaux ioniques

La modification des canaux ioniques constitue une alternative à la voie du CFTR, ils permettent de corriger les déséquilibres ioniques en l'absence de canaux CFTR fonctionnels (14).

#### 2.2.2.1. Stimulation des canaux chlorure

Le canal anoctamine (ANO1) est un canal chlorure activé par le calcium (CaCC) et son expression est diminuée chez les patients atteints de mucoviscidose. Il a été observé que des micro-ARN (miARN) ont un rôle dans le contrôle de l'expression des canaux ioniques. Les miARN sont des petits ARN endogènes non codant de 21 à 23 nucléotides qui modulent l'expression de certains gènes. Ils régulent l'expression de l'ARNm de sa cible lors de sa traduction en s'hybridant à celui-ci, ce qui conduit à un arrêt de la traduction et éventuellement la dégradation de l'ARNm. La synthèse de la protéine sera ainsi réduite (102).

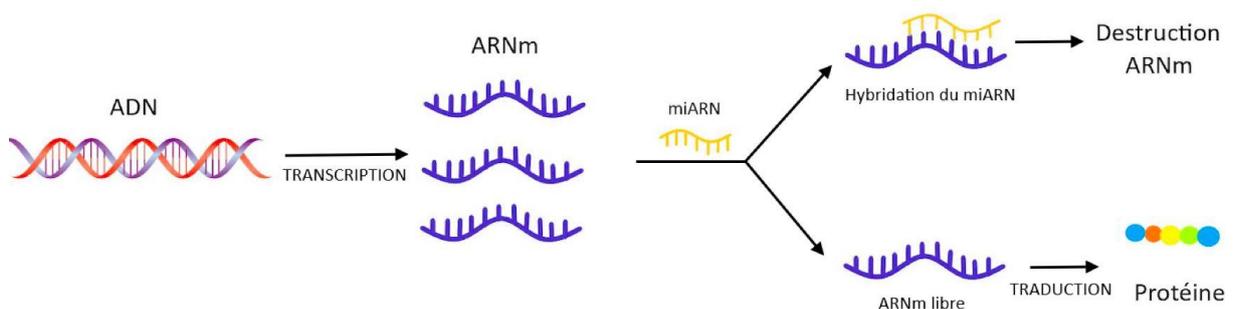


Figure 20 : Principe du miARN

Chez les patients atteints de mucoviscidose, une surexpression de micro-ARN appelé miR-9, bloque la production de l'ANO1. Pour stimuler la synthèse de protéine ANO1, un OAS a été développé pour masquer le site de reconnaissance de « miR-9 » sur l'ARNm de l'ANO1 pour empêcher sa fixation sur celui-ci. *In vitro*, dans des cellules de patients porteurs de mutation p.Phe508del, cela a permis d'augmenter le nombre de canaux ANO1 et donc son activité sur l'efflux de chlorure (102).

#### 2.2.2.2. Inhibition des canaux sodiques des cellules épithéliales

Dans la mucoviscidose, le canal sodique ENaC est responsable d'une hyperabsorption de sodium, qui conduit à une augmentation de l'absorption de l'eau, perturbant ainsi la clairance mucociliaire. Celle-ci est causée par une protéine CFTR défectueuse qui ne peut réguler

l'ENaC. Des travaux sont en cours pour cibler ces canaux sodiques. Ils utilisent également un oligonucléotide antisens, cette fois-ci ciblant l'ARNm de ces canaux sodiques afin d'en diminuer la synthèse (100).

### 3. Les modulateurs de la protéine CFTR

Alors que les traitements disponibles contre la mucoviscidose ont longtemps été symptomatiques, la meilleure compréhension du mécanisme sous-jacent de la maladie a permis l'essor de nouveaux traitements, à l'image des modulateurs de la protéine CFTR. Ils ont été conçus de manière à rétablir la fonction de la protéine CFTR, en corrigeant les défauts de régulation, de maturation et de synthèse. Ce sont les médicaments les plus prometteurs qui existent actuellement pour la mucoviscidose. Comme vu précédemment, la multitude de mutations existantes de la protéine CFTR nécessite que les modulateurs ciblent précisément chaque type de mutation. C'est pourquoi l'analyse du génotype du patient est un prérequis avant l'instauration du traitement et la prescription est réservée aux seuls médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose (103).

On distingue plusieurs types de modulateurs en fonction de leur action sur la protéine CFTR (*Figure 21*).

- Les **potentiateurs** se fixent sur la protéine CFTR, déjà présente sur la membrane cellulaire, et augmentent sa probabilité d'ouverture. *In fine*, ils améliorent le transport des ions chlorures à travers le canal (9).
- Les **correcteurs** de la protéine CFTR améliorent la maturation intracellulaire de la protéine CFTR, ce qui permet son adressage vers la surface cellulaire. Les patients porteurs de mutations de classe II (activation) sont les premiers concernés par l'utilisation de correcteurs du CFTR, puisque ces mutations sont à l'origine d'un défaut de repliement de la protéine qui est dégradée au niveau du réticulum endoplasmique (104). Cette famille de médicament représente un enjeu majeur dans la prise en charge de la mucoviscidose puisque plus de 80% des patients en France possède au moins une copie de la mutation p.Phe508del sur un allèle, et 40% sont homozygotes pour cette mutation, dont l'expression clinique amène à une forme sévère de la maladie (2).
- Les **amplificateurs** augmentent la production de protéines CFTR en améliorant la traduction des ARNm. D'avantage de protéines CFTR seront ainsi disponibles pour les correcteurs et/ou potentiateurs.

- Les **agents de translecture** ciblent les mutations de classe I dans lesquelles les mutations non-sens produisent des codons stop prématurés, provoquant la synthèse d'une protéine tronquée et/ou la dégradation de l'ARNm par le système NMD (*nonsense-mediated mRNA decay*). Ils permettent de poursuivre la traduction par les ribosomes malgré les codons stop prématurés et d'aboutir à une protéine fonctionnelle. La mutation p.Gly542X est une mutation non-sens (classe I) et il s'agit de la 2ème mutation la plus commune dans la mucoviscidose, après la mutation p.Phe508del. En effet, en 2019, près de 6% des patients présentent au moins une copie de cette mutation (9) (104) (2).

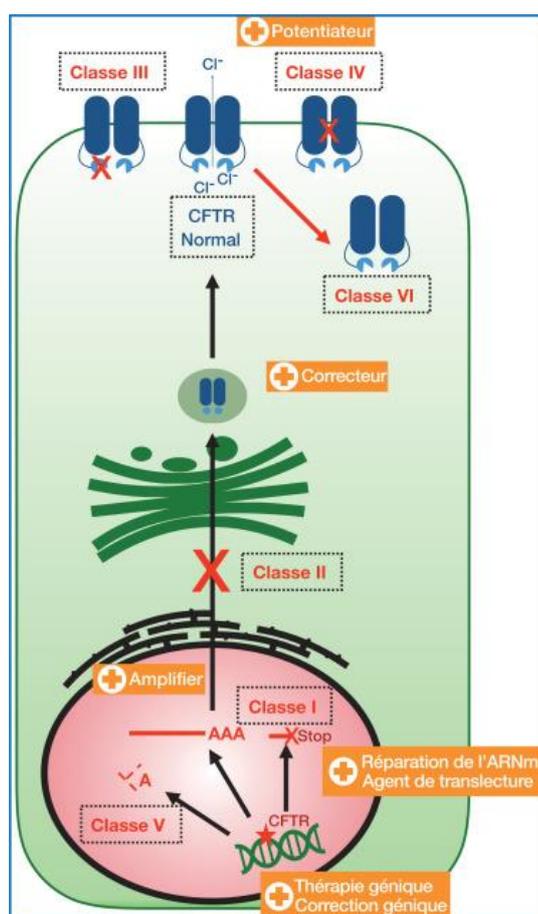


Figure 21 : Les nouvelles approches thérapeutiques et leur cible (96)

- Les **stabilisateurs** prolongent la durée de « séjour » de la protéine à la surface cellulaire en limitant sa dégradation. Elle peut cibler les mutations ayant un défaut de stabilité (classe VI) et aussi les patients porteurs de mutation p.Phe508del en association à des correcteurs et des potentiateurs (105).

Seuls des potentiateurs et des correcteurs ont démontré leur efficacité et sont commercialisés pour le moment. Le mécanisme exact par lequel les modulateurs agissent n'est pas encore

complètement élucidé. Cependant, des études récentes ont montré que l'ivacaftor se lie au niveau de l'interface des deux domaines transmembranaires (TMD) (106).

### 3.1. Les médicaments commercialisés

#### 3.1.1. Efficacité clinique

La mise au point de traitements ciblant directement la protéine CFTR défectueuse a nécessité d'importants travaux de recherches et d'essais cliniques depuis plusieurs années.

Les principaux critères comparés dans ces études (exprimés en valeur absolue\*) sont :

- La **VEMS** entre le groupe traité et le groupe placebo, elle permet d'apprécier la fonction pulmonaire puisque le VEMS est le paramètre le mieux corrélé en terme de mortalité à la mucoviscidose. L'indice de clairance pulmonaire est parfois utilisé chez les enfants pour évaluer la fonction pulmonaire. Il s'agit du critère de jugement principal lors des essais cliniques.
- La **concentration en ions chlorures dans la sueur**, elle est le reflet du fonctionnement de la protéine CFTR et elle est utilisée pour établir, en partie, le diagnostic de la maladie.
- L'évolution du **poids** (kg) ou de l'**indice de masse corporelle** ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), celle-ci indique une correction ou non de l'état nutritionnel du patient.
- Le **nombre d'exacerbations pulmonaires**, il se définit par des symptômes pulmonaires ayant nécessité le recours ou la modification d'un traitement antibiotique. Il est à l'origine de la dégradation clinique des patients.
- Le **score du domaine respiratoire Cystic fibrosis Questionnaire** (CFQ-R), il s'agit d'un questionnaire portant sur la qualité de vie complété par le patient et/ou sa famille. Les questions sont relatives aux symptômes respiratoires, digestifs, caractère émotionnel et perception de l'état de santé. Il peut aller de 0 à 100, où une variation  $\geq 4$  points par rapport à l'état initial est considérée comme cliniquement pertinente lors d'une mucoviscidose stable. Plus ce score augmente, plus la qualité de vie s'améliore (107) (108).

*\*La valeur absolue est calculé en fonction de la valeur initiale et finale du facteur étudié.*

L'ivacaftor (anciennement VX-770), un potentiateur, est le premier représentant de la famille des modulateurs du CFTR à avoir été développé, il cible notamment les mutations dites « *gating* » de classe III (108). Durant les études précliniques, il a été la molécule la plus

prometteuse identifiée par des techniques de criblage haut débit parmi les milliers d'autres composés testés. *In vitro*, il a augmenté le temps d'ouverture du canal CFTR sur des cellules épithéliales bronchiques porteuses des mutations p.Gly551Asp et p.Phe508del (11).

Pendant les études cliniques (STRIVE 2012 et ENVISION 2012), l'ivacaftor s'est montré efficace chez les patients porteurs d'au moins une copie de la mutation p.Gly551Asp, la plus fréquente des mutations « *gating* » de classe III. L'ivacaftor est associé à une amélioration de la VEMS à court et moyen termes (+10% de différence avec le groupe placebo), une prise de poids significative (+ 2,7 kg) et une diminution de la concentration en ions chlorures de la sueur de près de - 50 mmol/L. La réduction des exacerbations pulmonaires est relative puisqu'elle n'a pas diminué les hospitalisations ni le recours à une antibiothérapie. Cependant, ses effets sur le long terme du point de vue de l'évolution de la maladie et de sa tolérance ne sont pas connus. A la suite de ces études, le KALYDECO® 150 mg en comprimés obtient une AMM en 2012 dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation p.Gly551Asp du gène CFTR » par procédure centralisée. Dans la stratégie thérapeutique, il se place alors comme un traitement de fond de la maladie (108) (62). Cette indication sera étendue aux patients porteurs d'une mutation « *gating* » autre que p.Gly551Asp puisque les patients inclus dans l'étude KONNECTION (2014) montrent des améliorations cliniques et pharmacodynamiques en réponse au traitement par l'ivacaftor similaires à ceux porteurs de la mutation p.Gly551Asp (109). Ces bénéfices s'observent également chez les enfants à partir de 4 mois (étude ARRIVAL depuis 2016 et KIWI 2016), le traitement est bien toléré, hormis une élévation des transaminases, et les effets indésirables sont attendus. L'avancée est majeure pour cette tranche de population puisque la prise en charge précoce pourrait limiter le dysfonctionnement des organes et les désordres structuraux provoqués sur le long terme chez ces patients (103) (62). Les patients porteurs d'une mutation p.Arg117His ont aussi répondu au traitement mais de façon moindre (augmentation de la VEMS de +2,57% et diminution du chlorure sudoral de -24 mmol/L) (9).

De manière à élargir l'accès de ces traitements à d'autres patients, l'association de l'ivacaftor à un correcteur de la protéine CFTR, soit le lumacaftor ou soit le tezacaftor, a été développée pour les patients homozygotes pour la mutation p.Phe508del (11).

Le lumacaftor et l'ivacaftor ont été testées séparément chez des patients porteurs de la mutation p.Phe508del sans pour autant montrer des résultats probants, néanmoins, une faible réduction du chlorure sudoral a été observée (110) (111). En effet, la mutation

p.Phe508del présente à la fois un défaut de maturation intracellulaire ce qui a pour conséquence une dégradation de la protéine au niveau du réticulum endoplasmique, mais aussi un défaut fonctionnel d'ouverture une fois que la protéine a atteint la membrane plasmique. Ceci justifie l'utilisation à la fois d'un correcteur et d'un potentiateur (106). Suite à cela, des études de phase III ont été conduites (TRAFFIC 2015 et TRANSPORT 2015) comparant l'association lumacaftor-ivacaftor (ORKAMBI®) contre le placebo chez les patients de 12 ans et plus, porteurs de façon homozygotes de la mutation p.Phe508del. Les bénéfices cliniques sont supérieurs lors de leur association puisque les résultats ont rapporté une diminution du nombre d'exacerbations bronchiques de 30 à 39%, une faible amélioration de la VEMS ( $\approx +3\%$ ) et de l'IMC. Une dyspnée et une oppression thoracique ont été relevées de manière plus fréquente avec l'ORKAMBI® (112). La spécialité ORKAMBI® est approuvée pour la première fois par l'agence européenne du médicament (EMA) pour cette indication en 2015 (11).

Pour améliorer la tolérance et l'efficacité, une autre molécule avec le même mécanisme a été développée : le tezacaftor. Durant les études de phase II, le tezacaftor administré à 100 mg/j avec l'ivacaftor 150mg 2 fois/j est l'association qui a montré les meilleurs résultats. En phase III, ils ont prouvé des effets concordants avec l'ORKAMBI® dont une amélioration de la VEMS (4%), une réduction des exacerbations bronchiques de 35% et une réduction du niveau d'ions chlorures dans la sueur (- 10 mmol/L) (étude EVOLVE 2018). Les résultats de ces 2 traitements restent modestes par rapport aux études menées sur l'ivacaftor seul avec les mutations de classe III. D'après les études *in vitro*, l'ivacaftor pourrait diminuer l'activité correctrice du lumacaftor et de l'ivacaftor chez les homozygotes de la mutation p.Phe508del. La bithérapie, appelée SYMKEVI®, se place au même rang que l'ORKAMBI en terme d'indications (11). Jusqu'à présent, aucune spécialité n'existait pour les patients hétérozygotes pour la mutation p.Phe508del et porteur d'une mutation de fonction résiduelle. L'ivacaftor associé au tezacaftor a montré une réponse plus efficace contrairement à l'ivacaftor seul chez les patients porteurs hétérozygotes de la mutation p.Phe508del et d'une autre mutation qui confère au CFTR une fonction résiduelle (étude EXPAND 2018). L'indication du SYMKEVI® s'élargit davantage, et cela dès 6 ans (11).

Récemment, une trithérapie voit le jour. Elle se compose de 2 correcteurs du CFTR, le tezacaftor et l'elexacaftor, et d'un potentiateur, l'ivacaftor. L'elexacaftor accroît considérablement la présence de la protéine CFTR et son activité à la surface cellulaire, en plus du tezacaftor. Un phénomène qui se vérifie dans les essais portés par le laboratoire Vertex®

(106). La trithérapie a démontré une amélioration considérable des critères suivants contre le placebo : de la VEMS (plus de 14%) et de la concentration sudorale en ions chlorures (-41 mmol/L) déjà visibles après 4 semaines de traitement, une meilleure qualité de vie (score du domaine respiratoire CFQ-R augmenté d'environ 20 points) et une régression du nombre d'exacerbations. Son efficacité est aussi visible chez les patients homozygotes pour la mutation p.Phe508Del et même supérieure en comparaison au SYMKEVI®, ainsi qu'un gain absolu de plus de 10% de la VEMS et une qualité de vie améliorée chez les patients traités par trithérapie. En 2020, l'AMM européenne est octroyée à la spécialité nommée KAFTRIO®. Elle se place comme « traitement de fond prescrit d'emblée chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation p.Phe508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation p.Phe508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale ». Le KAFTRIO® supplante ainsi le SYMKEVI® dans ces indications du fait de ses bénéfices cliniques supérieurs (107).

### **3.1.2. Effets thérapeutiques en conditions réelles**

Une étude observationnelle de 6 mois a été conduite après avoir validé l'utilisation de l'ivacaftor chez les porteurs de la mutation p.Gly551Asp. Elle a montré une amélioration considérable de la clairance mucociliaire après administration d'ivacaftor. On suppose qu'il s'agit du mécanisme qui a permis l'augmentation de la VEMS observée lors des études cliniques. La fréquence de colonisation par *P. aeruginosa* a diminué également, ce qui suggère que le CFTR joue un rôle important dans les défenses immunitaires de l'hôte. De plus, la potentialisation du transport par CFTR d'ions chlorures et bicarbonates a permis une alcalinisation du pH gastro-intestinal, proche des valeurs retrouvées chez des personnes non atteintes, à l'origine d'une meilleure absorption des nutriments et d'une augmentation du poids (113). Les données des registres américains et britanniques rapportent les bénéfices liés à la prise d'ivacaftor comme la diminution des exacerbations pulmonaires (36%), des hospitalisations (40%) et des transplantations d'organes (85%). La prévalence a diminué pour le diabète, les maladies osseuses et les complications hépatobiliaires. Certains pathogènes étaient même moins détectés dans les sécrétions des patients dont *S. aureus*, *P. aeruginosa* et *Aspergillus* (62).

Une étude en condition réelle a suivi des patients de plus de 12 ans, porteurs homozygotes de la mutation p.Phe508del, traités par ORKAMBI® durant l'année suivant son autorisation. Les bénéfices persistent pour les patients ayant bien toléré et donc poursuivi le traitement, avec

même une diminution au recours des antibiotiques. Cependant, 18% des patients ont arrêté le traitement par ORKAMBI®, dont presque la moitié à cause de problèmes respiratoires, notamment des personnes avec une fonction respiratoire faible, non incluses dans les essais de phase III (114).

Avec KAFTRIO®, une étude récente menée chez des patients avec atteinte pulmonaire sévère (valeur prédite du VEMS < 40%) ont prouvé des progrès cliniques précoces après moins d'un an de traitement, conduisant souvent à la suspension de l'indication de greffe pulmonaire chez ces patients (115).

### 3.1.3. Place des modulateurs dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, 4 modulateurs de la protéine CFTR sont indiqués dans le traitement de fond de la mucoviscidose, en complément des traitements symptomatiques. Leur indication diffère selon la ou les mutation(s) ciblée(s) et l'âge des patients :

- Le **KALYDECO®** (ivacaftor) est indiqué à partir de 4 mois chez les patients porteurs d'au moins une mutation de défaut de régulation (*cf. annexes*) ou d'une mutation p.Arg117His du gène CFTR. Elle existe en comprimés (150 mg dès 6 ans) et en granulés (25 mg, 50 mg et 75 mg dès 4 mois et avec un poids compris entre 5 et 25 kg) (103).

Âge et poids		Matin	Soir	Dose totale journalière
4 mois à moins de 6 mois et ≥ 5 kg		25 mg (granulés)	25 mg (granulés)	50 mg
6 mois et plus	≥ 5 kg et < 7 kg	25 mg (granulés)	25 mg (granulés)	50 mg
	≥ 7 kg et < 14 kg	50 mg (granulés)	50 mg (granulés)	100 mg
	≥ 14 kg et < 25 kg	75 mg (granulés)	75 mg (granulés)	150 mg
6 ans et plus ≥ 25 kg		1 comprimé de 150 mg	1 comprimé de 150 mg	300 mg

Tableau 10 : Posologie de l'ivacaftor KALYDECO® en fonction du poids et de l'âge du patient (103)

- L'**ORKAMBI®** (lumacaftor/ivacaftor) peut être utilisé à partir de 2 ans pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation p.Phe508del (*Tableau 11*). Il existe sous 2 dosages différents :
  - En comprimés : ORKAMBI® 100mg/125mg\* et ORKAMBI® 200mg/125mg
  - En granulés : ORKAMBI® 100mg/125mg et ORKAMBI 150mg/188mg (112)

Âge et poids		Matin	Soir	Dose totale journalière
2 à 5 ans	< 14 kg	1 sachet d'ORKAMBI®100 mg/125 mg	1 sachet d'ORKAMBI®100 mg/125 mg	Lumacaftor 200mg/ Ivacaftor 250 mg
	≥ 14 kg	1 sachet d'ORKAMBI®150 mg/188 mg	1 sachet d'ORKAMBI®150 mg/188 mg	Lumacaftor 300 mg/ Ivacaftor 376mg
6 à 11 ans		2 comprimés d'ORKAMBI 100 mg/125 mg	2 comprimés d'ORKAMBI 100 mg/125 mg	Lumacaftor 400mg/ Ivacaftor 500mg
≥ 12 ans		2 comprimés d'ORKAMBI 200 mg/125 mg	2 comprimés d'ORKAMBI 200 mg/125 mg	Lumacaftor 800mg/ Ivacaftor 500mg

Tableau 11 : Posologie de l'ORKAMBI® en fonction du poids et de l'âge du patient (112)

\*Soit respectivement 100mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor

- Le **SYMKEVI®** (tezacaftor/ivacaftor) est destiné aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, soit homozygotes pour la mutation p.Phe508del, soit hétérozygotes pour la mutation p.Phe508del et porteur d'une autre mutation du CFTR (cf. annexes). Seule la forme comprimé existe (SYMKEVI® 100 mg/150mg) pour le moment, il est associé au KALYDECO® (116) (Tableau 12).

Âge et poids	Matin	Soir	Dose totale journalière
6 à 11 ans, poids < 30 kg	1 comprimé de SYMKEVI® 50mg/75mg*	1 comprimé de KALYDECO® 75mg	Tezacaftor 50mg/ Ivacaftor 150mg
6 à 11 ans, poids ≥ 30 kg	1 comprimé de SYMKEVI® 100mg/150mg	1 comprimé de KALYDECO® 150mg	Tezacaftor 100mg/ Ivacaftor 300mg
≥ 12 ans			

Tableau 12 : Posologie du SYMKEVI® en fonction du poids et de l'âge du patient (116)

\*L'AMM a été octroyé, la HAS a donné son avis positif mais il n'est pas encore commercialisé en France.

- Le **KAFTRIO®** (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) est le dernier traitement approuvé, il est réservé aux malades atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation p.Phe508del et porteur d'une autre mutation du CFTR à fonction minimale\*, c'est-à-dire une mutation qui entraîne l'absence de synthèse de la protéine CFTR. Il se présente en comprimés de KAFTRIO® 75mg/50mg/100mg contenant respectivement 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor (117) (Tableau 13).

Âge et poids	Matin	Soir	Dose totale journalière
12 ans et plus	2 comprimés de KAFTRIO®75mg/50mg/100mg	1 comprimé de KALYDECO® 150mg	Ivacaftor 300mg/ Tezacaftor 100mg/ Elexacaftor 200mg

Tableau 13 : Posologie du KAFTRIO® associé au KALYDECO® en fonction de l'âge du patient (117)

\*Dans les études cliniques, les patients éligibles à l'étude étaient porteurs de mutations de classe I où la synthèse de protéine CFTR est absente (mutations non-sens, mutation d'un site canonique d'épissage, mutation avec décalage du cadre de lecture par insertion ou délétion) et les mutations faux-sens entraînant la synthèse d'une protéine non fonctionnelle et ne répondant ni à l'ivacaftor ni au tezacaftor/ivacaftor (117).

En novembre 2021, l'EMA a donné son avis favorable sur l'extension d'AMM du KAFTRIO® associé au KALYDECO® chez l'enfant  $\geq 6$  ans (118).

#### **3.1.4. Modalités d'administration**

Concernant la prise des modulateurs du CFTR, un intervalle de 12h doit être respecté entre les 2 prises journalières. Ils doivent être administrés immédiatement avant ou après un repas enrichi en graisses pour améliorer l'absorption de l'ivacaftor, du lumacaftor et de l'elexacaftor. En effet, l'Aire Sous la Courbe (ASC), un paramètre pharmacocinétique, est augmentée jusqu'à 3 fois lors d'une prise d'ivacaftor avec un repas riche en graisses par rapport à une administration à jeun. Pour l'elexacaftor et le lumacaftor, l'ASC est 2 fois plus importante. Les repas ou collations contenant du beurre, de l'huile, des œufs, du fromage, des fruits à coque, du lait entier ou de la viande sont considérés comme riches en graisses (117).

Les comprimés doivent être avalés en entier, sans être ni croqués, ni écrasés, ni fractionnés. Quant aux sachets, ils doivent être dilués dans 5 mL (équivalent à une cuillère à café) d'aliment semi-liquide ou liquide, à température ambiante ou inférieure. Par exemple dans les compotes de fruits, les yaourts aromatisés, le lait ou les jus de fruits. Cette préparation reste stable et peut être prise jusqu'à une heure après reconstitution du mélange (103) (112).

En cas d'oubli, un délai de 6 h détermine la conduite à tenir :

- Si l'oubli  $\leq 6$ h par rapport à la dernière prise, le patient doit prendre la dose oubliée le plus rapidement possible et poursuivre le traitement habituel.
- Si l'oubli  $> 6$ h par rapport à la dernière prise, le patient doit sauter la prise et attendre de prendre la prochaine dose à l'heure habituelle (103).

#### **3.1.5. Surveillance**

##### **3.1.5.1. Effets indésirables**

Bien que les traitements soient bien tolérés, la survenue d'effets indésirables (EI) doit être surveillée après l'instauration d'un traitement par modulateur du CFTR. Les effets indésirables

les plus rapportés lors des essais cliniques sont les céphalées et des vertiges (108), suivis de près par les affections respiratoires (infections des voies aériennes supérieures) notamment avec l'ORKAMBI®, ORL (douleur oropharyngée, congestion nasale) et les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements). L'apparition d'un rash cutané est aussi à noter, mais son incidence semble être plus importante chez les patientes sous contraceptifs hormonaux sans que le mécanisme soit identifié (103) (112).

Une élévation importante des transaminases (enzymes hépatiques) a été signalée chez des patients traités par des modulateurs du CFTR. La prise du traitement nécessite donc une surveillance rapprochée de la fonction hépatique avant l'initiation, tous les 3 mois durant la première année, puis une surveillance annuelle. Ce risque doit particulièrement être pris en compte pour les patients ayant une atteinte hépatique préexistante en vue de déterminer la conduite à tenir, soit une réduction des doses, soit l'arrêt temporaire ou définitif du traitement. L'adaptation posologique du traitement se fait selon la sévérité de l'atteinte hépatique d'après la classification de Child-Pugh (Tableau 14). L'utilisation des modulateurs du CFTR n'est pas recommandée en cas d'atteinte hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) du fait de l'absence d'études faites chez cette population, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques (103).

Insuffisance hépatique	KALYDECO®	ORKAMBI®	SYMKEVI®	KAFTRIO®
Légère (Child-Pugh classe A)	Pas d'adaptation posologique			
Modérée (Child-Pugh classe B)	Une prise par jour	Diminuer la dose du soir de moitié	Prendre uniquement la prise de SYMKEVI® le matin	Alternance un jour sur deux de 2 comprimés de KAFTRIO® et de 1 comprimé de KAFTRIO®
Sévère (Child-Pugh classe C)	Une prise par jour, un jour sur deux ou moins (selon la réponse clinique et la tolérance)	Diminuer de moitié les doses biquotidiennes	Prendre uniquement la prise de SYMKEVI® le matin ou moins (selon la réponse clinique et la tolérance)	Ne doit pas être utilisé

Tableau 14 : Adaptation posologique des modulateurs du CFTR selon le score de Child-Pugh (103) (112) (116) (117)

Par précaution, il est recommandé d'effectuer des contrôles ophtalmologiques après que des cas de cataractes ont été observés chez les enfants (11).

### **3.1.5.2. Interactions médicamenteuses**

A l'instauration d'un traitement par des modulateurs du CFTR, une attention toute particulière doit être portée au risque d'interactions médicamenteuses du fait de la polymédication des patients atteints de mucoviscidose. Le métabolisme du médicament correspond à sa transformation, par l'intermédiaire d'enzymes, afin qu'il soit éliminé plus facilement sous forme de métabolites. Pour cela, les modulateurs font appels principalement à des enzymes de la famille du cytochrome P450 (CYP450), exprimées dans les hépatocytes. Certains médicaments peuvent induire ou inhiber cette activité enzymatique :

- Les inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme enzymatique, ainsi, les concentrations plasmatiques des substrats sont diminués car ils sont plus rapidement éliminés. L'efficacité des traitements baisse.
- Les inhibiteurs enzymatiques diminuent l'activité métabolique d'une enzyme, si bien que l'exposition systémique des médicaments se retrouve augmenté car ils s'accumulent dans l'organisme. Ceux-ci peuvent augmenter la toxicité du traitement.

L'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor sont des substrats du CYP3A, particulièrement les isoformes CYP3A4 et CYP3A5. Leur association à des inhibiteurs ou des inducteurs de ce même cytochrome doit être surveillée et amener à des adaptations posologiques en fonction de leur degré d'inhibition ou d'induction (117) (*Tableau 15*).

Médicament associé	Inducteurs du CYP 3A <sup>1</sup>	Inhibiteurs modérés du CYP 3A <sup>2</sup>	Inhibiteurs puissants du CYP3A <sup>3</sup>
KALYDECO®	Association non recommandée	Supprimer la dose du soir	Pas d'autres adaptations
SYMKEVI®			1 comprimé de SYMKEVI® et de 1 comprimé de KALYDECO® en alternance 1 jour/2
KAFTRIO®			2 comprimés de KAFTRIO® et de 1 comprimé de KALYDECO® en alternance 1 jour/2

Tableau 15 : Adaptation posologique des modulateurs du CFTR associé aux inhibiteurs et aux inducteurs du CYP 3A (103) (116) (117)

<sup>1</sup> Inducteurs du CYP 3A : rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis ...

<sup>2</sup> Inhibiteurs modérés du CYP 3A : fluconazole, érythromycine, vérapamil

<sup>3</sup> Inhibiteurs puissants du CYP 3A : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine

<sup>4</sup> Les prises doivent être espacées d'au moins 3 à 4 jours d'intervalle.

L'ivacaftor est également un inhibiteur faible du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). Son administration concomitante avec des médicaments substrats de forte affinité de la P-gp peuvent prolonger leur effet et ainsi augmenter le risque d'EI. La surveillance s'impose pour les substrats à marge thérapeutique étroite tels que la digoxine, la ciclosporine, l'évérolimus, le tacrolimus et sirolimus (103).

Les interactions avec l'ORKAMBI® sont nombreuses puisque le lumacaftor est à la fois un substrat et un inducteur puissant du CYP3A. Son association à des molécules métabolisées par ce cytochrome doit amener à un ajustement des doses ou à une proposition d'alternative.

- Quelles que soit les conditions, l'administration concomitante de l'ORKAMBI® avec des inducteurs enzymatiques n'est pas recommandée.
- Effets des inhibiteurs du CYP3A sur l'ORKAMBI® (substrat): une adaptation de l'ORKAMBI® est nécessaire en cas d'initiation du traitement chez des patients déjà traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A où la posologie est réduite à 1 comprimé/j ou 1 sachet 1 jour/2 durant la première semaine de traitement, et cela le temps que l'effet d'induction du lumacaftor atteigne son état d'équilibre (Tableau 16). A l'issue de cette période, le traitement sera continué selon la dose quotidienne

recommandée. Il n'est pas justifié de le faire chez des patients qui sont déjà sous ORKAMBI® en cas d'instauration de médicaments inhibiteurs du CYP3A.

- Effets de l'ORKAMBI® sur des substrats du CYP3A : son administration avec des substrats du CYP3A à forte affinité ou à marge thérapeutique étroite n'est pas recommandée. Une adaptation posologique est possible pour les autres (112).

Substances actives associées et sa classe thérapeutique		Effet sur l'efficacité	Recommandations
Anti-allergiques (montélukast)		↓ Montélukast	Surveillance clinique
Antibiotiques (clarithromycine, érythromycine)		↓ Clarithromycine, érythromycine	Utilisation possible d'un autre antibiotique comme l'azithromycine
Antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)		↓ Anti-épileptiques	Association non recommandée
Antifongiques	Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole	↓ Antifongiques	Association non recommandée, sauf si nécessaire avec une surveillance étroite
	Fluconazole	↓ Fluconazole	
Inhibiteurs de la pompe à protons (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole)		↓ IPP	Une dose plus élevée peut être nécessaire
Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus)		↓ Immunosuppresseurs	Association non recommandée
Benzodiazépines (midazolam)		↓ Midazolam	
Antimycobactériens (rifampicine, rifabutine)		↓ Antimycobactériens	
Contraceptifs hormonaux (oestrogènes et progestatifs) par voie orale, injectable, transdermique et dispositif implantable		↓ Contraceptifs hormonaux	Prévoir une autre méthode de contraception efficace

Tableau 16 : Interactions et recommandations en cas d'association de l'ORKAMBI® avec des substrats du CYP3A (62) (112)

### **3.1.6. Conditions de prescription, de délivrance et remboursement**

Il s'agit de médicaments appartenant à la liste I. La prescription initiale semestrielle doit être émise de l'hôpital, par un médecin expérimenté dans le traitement de la mucoviscidose. Le renouvellement n'est pas restreint. Cependant, leur coût onéreux et leur indication particulière justifient qu'ils soient classés comme médicament d'exception, et donc qu'une ordonnance de médicament d'exception soit prescrite pour ouvrir le droit à un remboursement. Les modulateurs du CFTR sont pris en charge à 65% dans les indications validées dans l'AMM, sauf le KALYDECO® chez les patients porteurs d'une mutation p.Arg117His et/ou les nourrissons âgés de 4 à 6 mois, sans prendre en compte les exonérations particulières (ALD, invalidité) (119) (117).

### **3.1.7. Populations particulières**

En l'absence d'études effectuées chez les patients greffés et les femmes enceintes, l'utilisation des modulateurs du CFTR n'est pas recommandée. Son instauration devra être discutée avec l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire qui accompagne le patient, en fonction de la balance bénéfique/risque (11).

## **3.2. Les modulateurs du CFTR à l'étude**

Dans l'objectif de proposer une prise en charge qui va englober le plus de mutations possibles et accroître d'avantage l'efficacité tout en réduisant les effets indésirables, de nombreux composés sont à l'étude pour proposer de nouveaux modulateurs, dont seulement quelques-uns seront développés ici.

### **3.2.1. Agents de translecture**

Les antibiotiques de la famille des aminosides ont été les premières molécules testées comme agents de translecture dans la mucoviscidose. Habituellement utilisés dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, des études ont montré qu'ils court-circuitent les codons stop prématurés, entraînant la synthèse d'une protéine CFTR fonctionnelle et complète. Or, les problèmes de biodisponibilité et de toxicité (ototoxicité et néphrotoxicité) de cette molécule sur le long cours posent problèmes. L'ataluren (PTC124), utilisé dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, est une autre molécule qui a été testée comme agent de translecture mais les résultats concernant l'amélioration de la fonction respiratoire n'étaient pas satisfaisants (104).

*In vitro*, un aminoglycoside non antibiotique prénommée « ELX-02 » a montré des résultats concluants sur des organoïdes (ensemble de cellules qui se regroupent pour former un « petit organe ») de patients porteurs de la mutation p.Gly542X sur au moins un allèle. En effet, cette molécule permet la production d'une protéine CFTR fonctionnelle de façon dose-dépendante. Une étude clinique de phase II est actuellement en cours afin de déterminer les effets de « ELX-02 » chez cette population (120).

### **3.2.2. Les stabilisateurs**

Le cavonstat (N91115) a été utilisé pour augmenter la stabilité de la protéine en réduisant son élimination par les systèmes de dégradation, afin de prolonger sa demi-vie dans la membrane cellulaire. Elle exerce son action notamment sur les protéines porteuses de la mutation p.Phe508del où le défaut de repliement initial favorise leur ciblage par les ubiquitines, celles-ci indiquant sa dégradation par le protéasome. Cette molécule agit par inhibition de la S-nitrosoglutathion réductase (GSNOR). C'est une enzyme catabolique qui réduit les niveaux de S-nitrosoglutathion (GSNO), source de monoxyde d'azote NO, impliqué dans la signalisation cellulaire. L'inhibition de la GSNOR augmente la disponibilité du GSNO, qui modifie les protéines impliquées dans la dégradation du CFTR, à l'origine du défaut de stabilité du CFTR. *In vitro*, le cavonstat associé à un correcteur seul ou avec un potentiateur a augmenté l'activité et l'expression du CFTR à la surface cellulaire (121) (105). Les essais de phase I ont montré une réduction de chlorure sudoral, mais les études de phase II, associé au KALYDECO® ou à l'ORKAMBI® n'ont pas démontré d'effets significatifs sur la fonction pulmonaire (121). Bien qu'aucune autre étude n'ait été menée à ce sujet, cette approche pourrait augmenter l'efficacité des modulateurs déjà existants.

### **3.2.3. Potentiateurs**

Etant donné les effets positifs démontré par le seul représentant des potentiateurs actuellement disponible sur le marché, l'ivacaftor, la recherche de nouveaux potentiateurs se multiplie davantage. Désormais, la difficulté réside dans le fait, qu'avec le développement des thérapies protéiques, les patients inclus dans les études sont d'ores et déjà traités par l'ivacaftor. Les essais cliniques nécessitent l'arrêt du traitement et donc un déclin de la fonction respiratoire transitoire chez ces patients pour évaluer les effets réels de la molécule testée.

Le GLPG1837 est la première alternative potentielle pour les porteurs de la mutation p.Gly551Asp. D'après une étude de phase II (SAPHIRA1), la fonction pulmonaire et la teneur en ions chlorures dans la sueur se sont améliorés. D'autres essais devront être faits pour confirmer ces résultats sur des populations plus importantes (122).

Un autre potentiateur étudié est le deutivacaftor (VX-561), une molécule proche de l'ivacaftor, dont la stabilité des paramètres pharmacocinétiques *in vivo* et *in vitro* permettent une seule administration journalière au lieu de 2. Les essais cliniques de phase II vont le comparer à l'ivacaftor chez les porteurs de mutations de classe III (106).

L'icenticaftor (QBW251) est un potentiateur de la protéine CFTR. Les études de phase II ont donnés des changements significatifs dans la fonction respiratoire et le niveau de chlorure sudoral chez les patients porteurs d'au moins une mutation de classe III ou IV. Les résultats chez les homozygotes pour la mutation p.Phe508del n'étaient pas concluants (123).

#### **3.2.4. Amplificateurs**

Le nesolicaftor (PTI-428) est le premier représentant des amplificateurs du CFTR. Il améliore la traduction de la protéine CFTR à partir de l'ARNm indépendamment du type de mutation et fournit davantage de « matière » aux correcteurs et aux potentiateurs afin d'avoir le maximum de protéines fonctionnelles. Des études de phase II l'ont évalué chez des patients prenant déjà en parallèle de l'ORKAMBI® : le traitement était bien toléré et a conduit à une amélioration de la fonction pulmonaire (124).

#### **3.2.5. Association de modulateurs**

Des études sont en cours où une nouvelle trithérapie incluant un potentiateur (PTI-808, le dirocaftor), un correcteur (PTI-801, le posenacaftor) et un amplificateur (nesolicaftor) du CFTR, chez les patients homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation p.Phe508del. Les résultats préliminaires sont significatifs avec l'amélioration de la VEMS et une réduction des chlorures sudoraux, d'autant plus chez les patients homozygotes, ce qui amène à une étude plus approfondie chez cette population (125) .

La triple association de 2 correcteurs (VX-121 et tezacaftor) avec un potentiateur (VX-561) est en essai clinique de phase III pour l'évaluer chez les patients de plus de 12 ans, présentant une copie de la mutation p.Phe508del et une copie d'une mutation à fonction minimale (106).

## CONCLUSION

Avant l'apparition de nouveaux traitements, la prise en charge de la mucoviscidose était basée uniquement sur les conséquences du dysfonctionnement de la protéine CFTR, à savoir le traitement symptomatique des manifestations respiratoires et digestives notamment. Malgré leur efficacité sur l'allongement de l'espérance de vie, ces traitements sont nombreux et restent contraignants pour le patient, les soins doivent être réguliers pour permettre une bonne fonction respiratoire et une correction des déficits nutritionnels.

Les progrès effectués depuis la découverte du gène incriminé en 1989 ont permis une meilleure compréhension du mécanisme sous-jacent de la mucoviscidose. La thérapie génique a été la première approche à avoir été envisagée, sans pour autant délivrer de résultats probants pour le moment. L'édition génique qui consiste à réparer directement le gène défectueux par le système CRISPR/Cas9, pourrait permettre une restructuration permanente de la fonction de la cellule. Cependant, des ajustements sont encore nécessaires pour améliorer le ciblage et assurer sa sécurité d'emploi.

Avec l'utilisation des vaccins à ARNm, l'ARN thérapie est en plein essor. L'ARN possède un rôle fondamental dans l'expression des gènes et les chercheurs ont compris que son utilisation en thérapeutique pourrait s'avérer prometteuse. Contrairement aux thérapies ciblant l'ADN, ils sont spécifiques d'une protéine cible, il n'y a pas de risque d'intégration génomique et leur immunogénicité reste faible. Son utilisation reste encore expérimentale mais les thérapies à base d'ARN représenteraient un outil majeur dans la prise en charge de la mucoviscidose.

A partir de 2012, les modulateurs de la protéine CFTR ont considérablement bouleversé les approches thérapeutiques de la mucoviscidose puisqu'il s'agit des premiers médicaments qui restaurent la fonction de la protéine CFTR. Ils se placent comme un traitement de fond de la mucoviscidose, en complément des traitements symptomatiques. Leur efficacité était déjà visible lors des essais cliniques : amélioration de la fonction respiratoire, diminution du chlorure sudoral, meilleur état nutritionnel. Ces effets se confirment avec les premières études en conditions réelles. Dès le plus jeune âge, l'utilisation des modulateurs pourrait même limiter les dégâts structuraux occasionnés sur les organes par la maladie. Bien que les bénéfices amenés par cette nouvelle classe soient indéniables, elle n'en reste pas moins une thérapie sélective. Presque 10% des patients ne pourront en

bénéficiaire, faute de tolérance ou de production insuffisante de la protéine CFTR. De plus, le risque d'interactions médicamenteuses, l'apparition d'effets indésirables et son coût élevé peuvent freiner son utilisation.

De nouvelles approches ciblant le dysfonctionnement du CFTR ne cessent de se développer et les travaux se multiplient afin d'élargir les possibilités thérapeutiques, seuls ou en association, et accessibles pour tous les patients, afin d'améliorer davantage l'espérance et aussi la qualité de vie.

# ANNEXES

Classes de variants	Principales mutations			
<b>Associées à la mucoviscidose CF (A)</b>	c.254G>A (G85E) c.262_263del (394delTT) c.178G>T (E60X) c.366T>A (Y122X) c.489+1G>T (621+1G>T) c.579+1G>T (711+1G>T) c.1000C>T (R334W) c.1040G>C (R347P) c.948del (1078delT) c.1364C>A (A455E) c.1477_1478del (1609delCA)	c.1523_1523del (F508del) c.1519_1521del (I507del) c.1545_1546del (1677delTA) c.1585-1G>A (1717-1G>A) c.1624G>T (G542X) c.1646G>A (S549N) c.1647T>G (S549R) c.1652G>A (G551D) c.1654C>T (Q552X) c.1657C> (R553X) c.1679G>C (R560T) c.1680-886A>G (1811+1.6kbA>G)	c.1766+1G>A (1898+1G>A) c.2012del (2143delT) c.2051_2052delinsG (2183AA>G) c.2052dup (2184insA) c.2128A>T (K710X) c.2215del (2347delG) c.2538G>A (W846X) c.2668C>T (Q890X) c.2988+1G>A (3120+1G>A) c.3196C>T (R1066C) c.3276C>A (Y1092X)	c.3302T>A (M1101K) c.3484C>T (R1162X) c.3528del (3659delC) c.3472C>T (R1158X) c.3731G>A (G1244E) c.3752G>A (S1251N) c.3773dup (3905insT) c.3846G>A (W1282X) c.3909C>G (N1303K) c.54-5940_273+10250del21080 (CFTRdele2,3)
<b>Associées à un large spectre phénotypique CF/CFTR-RD (AB)</b>	c.328G>C (D110H) c.617T>G (L206W) c.1040G>A (R347H)	c.1210-34TG[13]T[5] (TG13T5) c.2657+5G>A (2789+5G>A)	c.3140-26A>G (3272-26A>G) c.3208C>T (R1070W)	c.3454G>C (D1152H) c.3718-2477C>T (3849+10kbC>T)
<b>Associées à la pathologie CFTR CFTR-RD (B)</b>	c.91C>T (R31C) c.350G>A (R117H;T7) c.1210-34TG[12]T[5]	c.349C>T (R117C) c.[220C>T;3808G>A] (R74W;D1270N)	c.2991G>C (L997F) c.1865G>A (G622D) c.[1327G>T;1727G>C;2002C>T] (D443Y;G576A;R668C)	c.3154T>G (F1052V) c.4056G>C (Q1352H)
<b>De pathogénicité indéterminée (D)*</b>	c.579+3A>G (711+3A>G) c.695T>A (V232D) c.1055G>A (R352Q)	c.1069G>A (A357T) c.1367T>C (V456A)	c.1666A>G (I556V) c.1801A>T (I601F)	c.2855T>C (M952T) c.869+5G>A (1001+5G>A)
<b>Sans impact clinique reconnu (C)</b>	c.-8C>G (125G>C) c.224G>A (R75Q) c.743+40A>G (875+40A>G)	c.1210-34TG[11]T[5] (TG11T5) c.1408G>A (M470V) c.1523T>G (F508C)	c.1584G>A (E528E) c.2562T>G (T854T) c.2620-15C>G (2752-15C>G)	c.3469-20T>C (3601-20T>C) c.3870A>G (P1290P)

Sont indiquées en gras les mutations détectées par la trousse de dépistage néonatal Elucigene CF30 (Gen Probe). La mutation c.350G>A (R117H) n'en fait plus partie. Sont indiquées en rouge les mutations CF ou CF/CFTR-RD retrouvées en *trans* d'une mutation CF et avec un test de la sueur souvent intermédiaire voire négatif. Les mutations CFTR-RD en *trans* d'une mutation CF ou CF/CFTR-RD peuvent être associées à un TS négatif ou intermédiaire.

Tableau 17 : Les variations de séquence en fonction de leur classification phénotypique (58)

	1 point	2 points	3 points
<b>Ascite</b>	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
<b>Bilirubine (µmol/L)</b>	< 35	35 à 50	> 50
<b>Albumine (g/L)</b>	> 35	28 à 35	< 28
<b>INR</b>	< 1,7	1,7 à 2,2	> 2,2
<b>TP</b>	> 50%	40 à 50%	< 40%
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Tableau 18 : Classification de Child-Pugh de la sévérité des maladies hépatiques (62)

Child-Pugh de grade A (5 à 6 points) : survie à 1 an de 100%

Child-Pugh de grade B (7 à 9 points) : survie à 1 an de 80

Child-Pugh de grade C (10 à 15 points) : survie à 1 an de 45% (62)

Spécialités		Nomenclature internationale	Nomenclature traditionnelle
KALYDECO®	Classe III	p.Gly551Asp	G551D
		p.Gly1244Glu	G1244E
		p.Gly1349Asp	G1349D
		p.Gly178Arg	G178R
		p.Gly551Ser	G551S
		p.Ser1251Asn	S1251N
		p.Ser1255Pro	S1255P
		p.Ser549Asn	S549N
	p.Ser549Arg	S549R	
Classe IV	p.Arg117His	R117H	
ORKAMBI®		p.Phe508del	F508del
SYMKEVI®	p.Pro67Leu	P67L	
	p.Arg117Cys	R117C	
	p.Leu206Trp	L206W	
	p.Arg352Gln	R352Q	
	p.Ala455Glu	A455E	
	p.Asp579Gly	D579G	
	c.579+3A>G	711+3A→G	
	p.Ser945Leu	S945L	
	p.Ser977Phe	S977F	
	p.Arg1070Trp	R1070W	
	p.Asp1152His	D1152H	
	c.2657+5G>A	2789+5G→A	
	c.3140-26A>G	3272-26A→G	
c.3718-2477C>T	3849+10kbC→T		
KAFTRIO® (liste non exhaustive)	p.Gly542X	G542X	
	p.Trp1282X	W1282X	
	p.Arg553X	R553X	
	p.Arg1162X	R1162X	
	c.489+1G>T	621+1G→T	
	c.1585-1G>A	1717-1G→A	
	c.1766+1G>A	1898+1G→A	
	p.Lys1177SerfsX15	3659delC	
	p.Leu881IlefsX22	394delTT	

Tableau 19 : Mutations ciblées par les modulateurs du CFTR en nomenclature internationale et traditionnelle (103) (112) (116) (117)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Becq F. CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 sept 2003;10(Supplément 2):S325-32.
2. Registre Francais de la Mucoviscidose 2019 [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_2019\\_vf.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_2019_vf.pdf)
3. Navarro S. Historical compilation of cystic fibrosis. Gastroenterol Hepatol Engl Ed. 1 janv 2016;39(1):36-42.
4. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. Clin Biochem. 1 oct 2012;45(15):1132-44.
5. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
6. Durupt S, Mazur S, Reix P. La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques. Rev Pneumol Clin. 1 févr 2016;72(1):77-86.
7. Clancy JP, Jain M. Personalized medicine in cystic fibrosis: dawning of a new era. Am J Respir Crit Care Med. 1 oct 2012;186(7):593-7.
8. Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murriss-Espin M, Corvol H, et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. Rev Mal Respir. 1 oct 2016;33(8):658-65.
9. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. BMJ. 30 mars 2016;352:i859.
10. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respir Med. 1 janv 2020;8(1):65-124.
11. Paterson SL, Barry PJ, Horsley AR. Tezacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2020;14(1):15-30.
12. Wilschanski M, Novak I. The Cystic Fibrosis of Exocrine Pancreas. Cold Spring Harb Perspect Med. mai 2013;3(5).
13. Carter SC, McKone EF. Pharmacogenetics of cystic fibrosis treatment. Pharmacogenomics. 1 août 2016;17(13):1453-63.
14. Fonseca C, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. Pharmacol Res. déc 2020;162:105267.
15. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet. janv 2015;16(1):45-56.
16. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primer. 14 2015;1:15010.

17. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2017;74(1):93-115.
18. Edelman A, Saussereau E. La mucoviscidose et autres canalopathies. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2012;19:S13-6.
19. Webster MJ, Tarran R. Chapter Nine - Slippery When Wet: Airway Surface Liquid Homeostasis and Mucus Hydration. In: Levitane I, Delpire E, Rasgado-Flores H, éditeurs. *Current Topics in Membranes*. United States: Academic Press; 2018. p. 293-335. (Cell Volume Regulation; vol. 81).
20. Treacy K, Tunney M, Elborn JS, Bradley JM. Mucociliary clearance in cystic fibrosis: physiology and pharmacological treatments. *Paediatr Child Health*. 1 sept 2011;21(9):425-30.
21. Deneuille E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. *Rev Francoph Lab*. 1 déc 2007;2007(397):37-42.
22. Bui S, Boisserie-Lacroix V, Ceccato F, Clouzeau H, Debeleix S, Fayon M. L'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2012;19:S8-12.
23. Brennan S. Innate immune activation and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 1 déc 2008;9(4):271-80.
24. Marteyn BS, Burgel P-R, Meijer L, Witko-Sarsat V. Harnessing Neutrophil Survival Mechanisms during Chronic Infection by *Pseudomonas aeruginosa*: Novel Therapeutic Targets to Dampen Inflammation in Cystic Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 30 juin 2017;7.
25. Alkaade S, Vareedayah AA. A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities. *Am J Manag Care*. juill 2017;23(12 Suppl):S203-9.
26. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S21-32.
27. Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion [Internet]. *StatPearls*. 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470209/>
28. Sarles J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose : approche physiopathologique. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2012;19:S20-2.
29. Assis DN, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. nov 2017;16 Suppl 2:S62-9.
30. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis*. mai 2019;23(2):263-77.
31. Cirrhose du foie : définition et causes [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cirrhose-foie/cirrhose-foie-definition-causes>

32. Swierkowski-Blanchard N, Wainer R. La reproduction humaine et son contrôle hormonal. *Actual Pharm.* 1 nov 2017;56(570):18-22.
33. Yefimova M, Bourmeyster N, Becq F, Burel A, Lavault M-T, Jouve G, et al. Update on the cellular and molecular aspects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and male fertility. *Morphologie.* 1 mars 2019;103(341):4-10.
34. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 oct 2019;18:S95-104.
35. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. *Arch Pédiatrie.* 1 mai 2012;19:S17-9.
36. Protocole National de Diagnostic et de Soins Mucoviscidose (PNDS) 2017 [Internet]. [cité 15 nov 2020]. 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)
37. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S21-32.
38. Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme. Diagnostic positif et étiologique de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) chez l'enfant [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.sfnm.org/images/stories/pdf\\_NCM/NCM4\\_IPE\\_28\\_10.pdf](https://www.sfnm.org/images/stories/pdf_NCM/NCM4_IPE_28_10.pdf)
39. Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
40. Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, et al. Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adult cystic fibrosis. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2015;32(6):566-85.
41. Regard L, Lafoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel P-R. Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev Pneumol Clin.* 1 oct 2018;74(5):279-91.
42. Boëlle P-Y, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology.* 2019;69(4):1648-56.
43. Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N, et al. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. *World J Gastroenterol.* 7 nov 2020;26(41):6322-34.
44. Debray D, Mas E, Munck A, Gérardin M, Clouzeau H. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S15-20.
45. William J. Cochran. Iléus méconial - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-gastro->

intestinaux-chez-le-nouveau-n%C3%A9-et-chez-le-nourrisson/il%C3%A9us-  
m%C3%A9conial?query=Il%C3%A9us%20m%C3%A9conial

46. Jones GH, Walshaw MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 1 oct 2015;16:25-7.
47. Frayman KB, Chin M, Sawyer SM, Bell SC. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* nov 2020;26(6):685-95.
48. Kang SH, Dalcin P de TR, Piltcher OB, Migliavacca R de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment \*. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):65-76.
49. Dépistage néonatal : quelles maladies dépister ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister)
50. Trujillo J. La mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose>
51. Leneveu M-C. Les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRC-M) : du dépistage néonatal au dépistage anténatal. *Éthique Santé.* 1 sept 2013;10(3):130-6.
52. Aurore H-V. Place de la stratégie couplant les dosages de la TIR et de la PAP dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France. 2015;96.
53. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : états des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport\\_depistage\\_neonatal\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)
54. La trypsine [Internet]. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <https://ilabpro.labco.eu/uploads/documents/0512F.pdf>
55. Leclaire S. Digestion et absorption des nutriments. *Cah Nutr Diététique.* 1 févr 2008;43(1):45-50.
56. Gaillard O. La trypsine (TIR). *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 oct 2003;18(5):254-5.
57. Crossle J, Elliot RB, Smith P. DRIED-BLOOD SPOT SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS IN THE NEWBORN. *The Lancet.* 3 mars 1979;313(8114):472-4.
58. Association nationale des praticiens de génétique moléculaire. Bonnes pratiques des études du gène CFTR. 2004.
59. Munck A, Dhondt J-L, Houssin E, Rousey M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose, mise en place, implication des laboratoires et résultats nationaux. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2007;2007(397):67-72.
60. Elucigène Diagnostics. Elucigène CF30v2 mode d'emploi. 2017.

61. Thoreau V. Applications de la PCR. 2015.
62. Husson M-C, Dode X, Boulin M, et al. Mucoviscidose : nouvelles thérapeutiques ciblant le gène CFTR. Août 2021. XLII(4):93.
63. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 sept 2010;17(9):1349-58.
64. Munck A, Roussey M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose: les enjeux de la prise en charge. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. 2012;19(Supplément 1):S30-2.
65. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation de la mesure des volumes pulmonaires. Rev Mal Respir. mars 2007;24(3):51-64.
66. Explorations fonctionnelles respiratoires - CH Carcassonne [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ch-carcassonne.fr/imgfr/files/EXPLORATRIONSFONCTIONNELLESRESPIRATOIRES.pdf>
67. Comment se déroule une spirométrie ? [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-spirometrie>
68. Explorations fonctionnelles, physiologie respiratoire et de l'exercice [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/specialites/explorations-fonctionnelles-physiologie-respiratoire-et-exercice/>
69. Guide kinésithérapie (2011) - Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide\\_kinesitherapie\\_2011.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide_kinesitherapie_2011.pdf)
70. Des techniques expiratoires lentes pour l'épuration des voies aériennes distales [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/21209558-Des-techniques-expiratoires-lentes-pour-l-epuration-des-voies-aeriennes-distales.html>
71. McCormack P, Burnham P, Southern KW. Autogenic drainage for airway clearance in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 6 oct 2017;2017(10):CD009595.
72. Reyckler G, Coppens T, Leonard A, Palem A, Lebecque P. Mucoviscidose : les techniques instrumentales de désencombrement des voies aériennes. Rev Mal Respir. 1 févr 2012;29(2):128-37.
73. Sugny S, Fuchs A. L'activité physique adaptée comme intervention non médicamenteuse pour les enfants et adolescents vivant avec la mucoviscidose. Kinésithérapie Rev. 1 févr 2018;18(194):26.
74. Ward N, Stiller K, Holland AE. Exercise as a therapeutic intervention for people with cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med. mai 2019;13(5):449-58.
75. Conférence de consensus 2002 - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose [Internet]. [cité 10 oct 2021]. 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)

76. Reix P, Bréant V, Potie L, Aulagner G. Chapitre 30 - Traitement de la mucoviscidose. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique (Cinquième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 519-536.e1.
77. Coste G. Les techniques d'aérosolthérapie par nébulisation. Actual Pharm. 1 févr 2019;58(583):49-53.
78. Médicaments utilisés pour la nébulisation. Actual Pharm. 1 sept 2019;58(588):46-51.
79. CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61054849#>
80. Résumé des caractéristiques du produit - COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65231841&typedoc=R>
81. TADIM (colistiméthate sodique) : nouvelle spécialité antipyocyanique inhalée dans la mucoviscidose [Internet]. VIDAL. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19072-tadim-colistimethate-sodique-nouvelle-specialite-anti-pyocyanique-inhalee-dans-la-mucoviscidose.html>
82. Haute Autorité de Santé. Oxygénothérapie à domicile. Dispositifs médicaux et prestations associées pour le traitement de l'insuffisance respiratoire et de l'apnée du sommeil. 2012.
83. Laval R, Reyt V. L'oxygène à l'officine. Actual Pharm. 1 nov 2017;56(570):44-6.
84. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 1 juin 2016;35(3):557-77.
85. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related Mortality in Adults with Cystic Fibrosis. Role of Genotype and Sex. Am J Respir Crit Care Med. 5 déc 2014;191(2):194-200.
86. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. J Cyst Fibros. 1 oct 2019;18:S10-8.
87. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz - Guide pratique des médicaments. 38 ème édition. Vol. 38. Maloine; 2019. 1957 p.
88. Faure S. Inhibiteurs de la pompe à protons. mai 2012;51(516):55-8.
89. Berthélémy S. Un patient se plaignant de reflux gastro-œsophagien. Actual Pharm. 1 avr 2013;52(525):37-40.
90. La mucoviscidose [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-mucoviscidose/>

91. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 2013;25(3):167-72.
92. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021 [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_090721.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf)
93. Cespharm. Calendrier vaccinal simplifié 2021 [Internet]. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Calendrier-vaccinal-simplifie-2021-carte-postale>
94. Lenoir G, Vrielynck S, Clairicia M, Afsa Fezaa D, Sorin M, Sermet-Gaudelus I. Infection bactérienne et mucoviscidose. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2007;2007(397):49-57.
95. Résumé des caractéristiques du produit - ITRACONAZOLE MYLAN 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60738303&typedoc=R>
96. Audousset C, Prévotat A. Cas clinique n° 1 : Prise en charge d'une mucoviscidose : à chaque mutation son traitement ? *Rev Mal Respir Actual.* 1 mars 2019;11(1):3-9.
97. Alton EFWF, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton D, Bloomfield EV, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* sept 2015;3(9):684-91.
98. Savić N, Schwank G. Advances in therapeutic CRISPR/Cas9 genome editing. *Transl Res.* 1 févr 2016;168:15-21.
99. Egan ME. Emerging Technologies for Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Restoration in all People with CF. *Pediatr Pulmonol.* févr 2021;56(Suppl 1):S32-9.
100. Maule G, Arosio D, Cereseto A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing. *Int J Mol Sci.* 30 mai 2020;21(11):3903.
101. Da Silva Sanchez A, Paunovska K, Cristian A, Dahlman JE. Treating Cystic Fibrosis with mRNA and CRISPR. *Hum Gene Ther.* 1 sept 2020;31(17-18):940-55.
102. Bardin P, Sonnevill F, Corvol H, Tabary O. Emerging microRNA Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 8 oct 2018;9:1113.
103. European Medicines Agency. Résumé Caractéristiques du Produit - KALYDECO 150 mg comprimés, KALYDECO 25 mg, 50 mg et 75 mg en sachets granulés [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_fr.pdf)
104. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2020;201(10):1193-208.

105. Donaldson SH, Solomon GM, Zeitlin PL, Flume PA, Casey A, McCoy K, et al. Pharmacokinetics and safety of cavosonstat (N91115) in healthy and cystic fibrosis adults homozygous for F508DEL-CFTR. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mai 2017;16(3):371-9.
106. Bardin E, Pastor A, Semeraro M, Golec A, Hayes K, Chevalier B, et al. Modulators of CFTR. Updates on clinical development and future directions. *Eur J Med Chem.* 5 mars 2021;213:113195.
107. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence - KAFTRIO 75mg/50mg/100mg [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18812\\_KAFTRIO\\_KALYDECO\\_PIC\\_INS\\_EI\\_AvisDef\\_CT18812&18878.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18812_KAFTRIO_KALYDECO_PIC_INS_EI_AvisDef_CT18812&18878.pdf)
108. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence - Kalydeco 150 mg comprimés [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12472\\_KALYDECO\\_Ins\\_avis%202\\_CT12474.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12472_KALYDECO_Ins_avis%202_CT12474.pdf)
109. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* déc 2014;13(6):674-80.
110. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax.* 1 janv 2012;67(1):12-8.
111. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* sept 2012;142(3):718-24.
112. European Medicines Agency. Résumé Caractéristiques du Produit - ORKAMBI comprimés et sachets [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_fr.pdf)
113. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical Mechanism of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator Ivacaftor in G551D-mediated Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2014;190(2):175-84.
114. Burgel P-R, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2020;201(2):188-97.
115. Burgel P-R, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2021;204(1):64-73.
116. European Medicines Agency. Résumé Caractéristiques du Produit - SYMKEVI 100 mg/150 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur:

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149494/anx\\_149494\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149494/anx_149494_fr.pdf)

117. European Medicines Agency. Résumé Caractéristiques du Produit - KAFTRIO 75mg/50mg/100mg [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210426151501/anx\\_151501\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210426151501/anx_151501_fr.pdf)
118. CZARSKA-THORLEY D. Kaftrio: Pending EC decision [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/kaftrio-1>
119. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0153 du 03/07/2021 [Internet]. 2021 [cité 4 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=1K4K-B--A1wfH1XZrxO7Zz7-g50EvAXxl2PjzOzX1NY=>
120. Crawford DK, Mullenders J, Pott J, Boj SF, Landskroner-Eiger S, Goddeeris MM. Targeting G542X CFTR nonsense alleles with ELX-02 restores CFTR function in human-derived intestinal organoids. *J Cyst Fibros*. 1 mai 2021;20(3):436-42.
121. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 16 août 2020;21(16):5882.
122. Davies JC, Van de Steen O, van Koningsbruggen-Rietschel S, Drevinek P, Derichs N, McKone EF, et al. GLPG1837, a CFTR potentiator, in p.Gly551Asp (G551D)-CF patients: An open-label, single-arm, phase 2a study (SAPHIRA1). *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. sept 2019;18(5):693-9.
123. Kazani S, Rowlands DJ, Bottoli I, Milojevic J, Alcantara J, Jones I, et al. Safety and efficacy of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator icentricaftor (QBW251). *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mars 2021;20(2):250-6.
124. Flume P, Sawicki G, Pressler T, Schwarz C, Fajac I, Layish D, et al. WS01.2 Phase 2 initial results evaluating PTI-428, a novel CFTR amplifier, in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1 juin 2018;17:S1-2.
125. Proteostasis Therapeutics, Inc. A Phase 1 / 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Designed to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-808, PTI-801, and PTI-428 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 mars [cité 25 nov 2021]. Report No.: NCT03500263. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500263>

## RÉSUMÉ

La mucoviscidose est considérée comme la maladie génétique grave à transmission autosomique récessive la plus fréquente chez les populations d'origine européenne, elle concerne 1 nouveau-né sur 4000. Elle est causée par une mutation du gène qui code pour une protéine transmembranaire appelée protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Son rôle est notamment d'agir comme un canal chlorure à la surface des cellules épithéliales. Bien que la mucoviscidose soit souvent associée à son atteinte respiratoire, le canal CFTR est largement réparti dans le corps : au niveau du pancréas, du foie, des glandes sudoripares et des voies reproductrices. Son dysfonctionnement est à l'origine de symptômes invalidants et de complications importantes. Alors qu'il s'agissait d'une maladie infantile, l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose ne cesse de s'accroître. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : la mise en place d'un dépistage néonatal systématique qui assure une prise en charge précoce du patient, la création de Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) qui permettent de centraliser les soins prodigués par une équipe pluridisciplinaire, et aussi l'avancée de la recherche.

La découverte du gène incriminé en 1989 représente un tournant majeur et permet d'identifier l'étiologie de la maladie, afin de mieux orienter les traitements. En l'absence de traitements spécifiques, le traitement des symptômes, respiratoires et digestifs notamment, était la seule option. Désormais, de nouvelles approches thérapeutiques existent : les thérapies ciblant le gène, les thérapies ciblant l'ARNm et les modulateurs du CFTR.

A partir de 2012, l'arrivée du premier représentant des modulateurs du CFTR, le KALYDECO®, révolutionne la prise en charge de la maladie. Il agit directement au niveau de la protéine déficiente pour rétablir sa fonction. Plus tard, l'ORKAMBI®, le SYMKEVI® et le KAFTRIO® viendront le rejoindre. L'arrivée de cette nouvelle classe de médicament révèle des résultats considérables avec une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution du chlorure sudoral et un meilleur état nutritionnel. Cependant, près de 10% des patients ne pourront en bénéficier, faute de tolérance ou de production insuffisante de la protéine CFTR. Le développement d'autres alternatives est à l'étude, pour permettre l'accès à un traitement pour tous les patients atteints de mucoviscidose.

**Mots-clés** : Mucoviscidose, CFTR, prise en charge symptomatique, nouveaux traitements, modulateurs, thérapie génique, traitement ARN.



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Je 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

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 couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

## RÉSUMÉ

La mucoviscidose est considérée comme la maladie génétique grave à transmission autosomique récessive la plus fréquente chez les populations d'origine européenne, elle concerne 1 nouveau-né sur 4000. Elle est causée par une mutation du gène qui code pour une protéine transmembranaire appelée protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Son rôle est notamment d'agir comme un canal chlorure à la surface des cellules épithéliales. Bien que la mucoviscidose soit souvent associée à son atteinte respiratoire, le canal CFTR est largement réparti dans le corps : au niveau du pancréas, du foie, des glandes sudoripares et des voies reproductrices. Son dysfonctionnement est à l'origine de symptômes invalidants et de complications importantes. Alors qu'il s'agissait d'une maladie infantile, l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose ne cesse de s'accroître. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce phénomène : la mise en place d'un dépistage néonatal systématique qui assure une prise en charge précoce du patient, la création de Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) qui permettent de centraliser les soins prodigués par une équipe pluridisciplinaire, et aussi l'avancée de la recherche.

La découverte du gène incriminé en 1989 représente un tournant majeur et permet d'identifier l'étiologie de la maladie, afin de mieux orienter les traitements. En l'absence de traitements spécifiques, le traitement des symptômes, respiratoires et digestifs notamment, était la seule option. Désormais, de nouvelles approches thérapeutiques existent : les thérapies ciblant le gène, les thérapies ciblant l'ARNm et les modulateurs du CFTR.

A partir de 2012, l'arrivée du premier représentant des modulateurs du CFTR, le KALYDECO®, révolutionne la prise en charge de la maladie. Il agit directement au niveau de la protéine déficiente pour rétablir sa fonction. Plus tard, l'ORKAMBI®, le SYMKEVI® et le KAFTRIO® viendront le rejoindre. L'arrivée de cette nouvelle classe de médicament révèle des résultats considérables avec une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution du chlorure sudoral et un meilleur état nutritionnel. Cependant, près de 10% des patients ne pourront en bénéficier, faute de tolérance ou de production insuffisante de la protéine CFTR. Le développement d'autres alternatives est à l'étude, pour permettre l'accès à un traitement pour tous les patients atteints de mucoviscidose.

**Mots-clés** : Mucoviscidose, CFTR, prise en charge symptomatique, nouveaux traitements, modulateurs, thérapie génique, traitement ARN.