

ANNÉE 2021

N° 2021-025

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Vincent COSTENOBLE

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021

Etat des lieux actuel et perspectives
sur la prise en charge
de la mucoviscidose en France

Président : Mme Sylvie PIESARD, PU-PH de Chimie Thérapeutique

Directrice de thèse : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de conférences
en Physiologie

Membre du jury : Mr Alexandre Perier, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Madame Carbonnelle,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de ma thèse, de votre réactivité durant ces mois, de votre patience, ainsi que des approfondissements que vous m'avez demandés de réaliser afin d'améliorer et de préciser bien des points. Je vous en suis très reconnaissant, merci. Et merci pour vos enseignements à la fac, de votre gentillesse et de votre disponibilité pour les étudiants.

A Madame Piessard,

Merci de me faire l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie également pour l'accompagnement durant la réalisation de mon stage de 5AHU au sein de la pharmacie de l'hôpital de Vertou, qui m'a permis d'associer les pratiques officinale et hospitalière.

A Monsieur Alexandre Perier,

Merci d'avoir cru en moi depuis l'été 2013, de tout ce que vous avez pu m'apprendre que ce soit vos connaissances pharmaceutiques, la gestion des ressources humaines mais aussi de la gestion d'une pharmacie d'officine. J'espère apprendre encore bien des choses à vos côtés, un immense merci à vous, Chef !

A l'équipe du Val Fleuri,

Vous m'avez toutes vu évoluer, vous m'avez toutes toujours aidé et transmis vos connaissances, toujours avec le sourire, la bonne humeur : c'est un réel plaisir de travailler ensemble. Merci à toutes, sincèrement.

A mes parents, merci d'avoir toujours été patients avec moi, et cela depuis le lycée. Merci de tout ce que vous avez fait pour moi, de m'avoir permis de travailler énormément en PACES, de m'avoir soutenu et toujours motivé. Le parcours vous à paru long, à moi aussi, mais grâce à vous, j'ai réussi à en être là aujourd'hui, alors MERCI.

Audrey et Hervé, merci de m'avoir toujours proposé plein de distractions pendant ces longues études, des moments de pauses en famille, même si j'ai parfois dû louper certaines occasions. Et je n'oublie pas Inès et Martin, un plaisir de les voir à chaque fois !!!! Alors merci à tous les 4.

Clotilde, merci de tout mon cœur. Tu m'as toujours aidé, motivé et soutenu quoiqu'il se passe durant toutes nos études. Merci pour ton aide à la réalisation de cette thèse, avec tes bons conseils et ton aide en informatique... sans toi je ne sais pas si elle serait terminée. Hâte de réaliser pleins de beaux projets avec toi.

Jean-Philippe et Marie-Elise, pour tous ces bons week-ends ou semaines de vacances durant les études passées chez vous. Ces bons moments passés tous ensemble, et les bons petits plats que vous nous laissiez pour la semaine. Aurore, merci à toi aussi qui nous a soutenus et motivés, à toi de terminer tes belles études maintenant.

Aux copains,

Anthony, Quentin, Arnaud, Coralie, Pauline pour ces week-ends, soirées, semaines passés ensemble, pour certains depuis déjà de longues années. Et particulièrement à toi Anthony, pour toute ton aide apportée en PACES, et puis à notre coloc !!!! Alors merci les copains.

Alexiane, Aurélien, Lucie, Valentin, Aude, Robin, Mickaël, Mathilde le groupe de pharma rencontré au fur et à mesure des années, merci à tous pour tous ces bons moments passés ensemble.

Marie, Jules, David, Pierre le groupe de choc pendant les années pharma, grâce à vous j'ai passé de superbes études, des TP riches en émotions et des soirées qui resteront gravées à jamais dans ma mémoire, merci les potes !

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PARTIE I : PHYSIOPATHOLOGIE	10
I. Généralités sur la mucoviscidose	10
A. Définition	10
B. Epidémiologie	11
C. Génétique	13
D. Canal CFTR	14
1. Structure du canal CFTR	14
2. Ouverture/fermeture du canal CFTR	14
3. Fonction du canal CFTR	15
E. Les différentes mutations de la protéine CFTR	15
II. Les différents organes impactés par la mucoviscidose	17
A. Impact sur le pancréas	17
1. Description anatomique	17
2. Son rôle en temps normal	18
3. Les effets de la mucoviscidose sur le pancréas	19
B. Au niveau hépatobiliaire	21
1. Description anatomique	21
2. Rôle physiologique	23
3. Atteinte hépatobiliaire et mucoviscidose	23
C. Conséquences intestinales	25
1. Description anatomique	25
2. Rôle physiologique	25
3. Effets de la mucoviscidose	26
D. Au niveau de l'appareil respiratoire	27

1.	Description anatomique.....	27
a)	Les voies aériennes supérieures.....	27
b)	Les voies aériennes inférieures	28
2.	Rôle physiologique	29
3.	Impact de la mucoviscidose	30
E.	Au niveau génital.....	32
1.	Chez l'homme.....	32
a)	Description anatomique.....	32
b)	Impacts de la mucoviscidose.....	33
2.	Chez la femme.....	33
a)	Description anatomique.....	33
b)	Impact de la mucoviscidose	35
F.	Au niveau cutané.....	36
1.	Description anatomique.....	36
2.	Impact de la mucoviscidose	38
III.	Diagnostic	41
A.	Pré-natal.....	41
B.	Néonatal.....	42
C.	Facteurs de risques.....	43
D.	Suivi du patient.....	44
PARTIE II :	LES TRAITEMENTS DE LA MUCOVISCIDOSE	46
I.	Prise en charge respiratoire.....	46
A.	La kinésithérapie respiratoire.....	46
B.	Aérosolthérapie.....	48
1.	Les différents types d'aérosols.....	49
a)	Aérosols doseurs de liquide pressurisés	49
b)	Inhalateurs de poudre sèche.....	50
c)	Les nébuliseurs	50
2.	Mucolytiques.....	53

a) Sérum salé hypertonique	53
b) La désoxyribonucléase recombinante humaine (RhDNase).....	54
3. Bronchodilatateurs.....	56
a) B2 mimétiques de courte durée d'action.....	56
b) B2 mimétiques de longue durée d'action	56
4. Corticoïdes.....	57
C. Antibiotiques	58
II. Prise en charge nutritionnelle et digestive	60
A. Alimentation quotidienne	60
1. Les apports	60
2. Les carences	60
B. L'insuffisance pancréatique exocrine	61
C. Les cas de dénutrition	61
III. Prise en charge pluridisciplinaire	62
A. CRCM ou centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose	62
1. Infirmière coordinatrice	62
2. Kinésithérapeute	63
3. Diététicien	63
4. Psychologue.....	63
5. Pharmacien.....	63
6. Médecins spécialistes.....	64
B. Les associations de patients	65
1. Vaincre la Mucoviscidose	65
2. Association Grégory Lemarchal.....	66
IV. La transplantation	67
PARTIE III : LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA MUCOVISCIDOSE	69
I. Intérêts	69

II. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor).....	71
A. Présentation	71
B. Mécanisme d'action	72
C. Avantages	73
D. Inconvénients	73
1. Le type de mutation	73
2. Les effets indésirables	74
3. Les interactions médicamenteuses	74
4. Cas particuliers	75
III. Kalydeco (Ivacaftor)	76
A. Présentation	76
B. Mécanisme d'action	78
C. Avantages	78
D. Inconvénients	79
1. Les effets indésirables	79
2. Les interactions médicamenteuses	79
3. Cas particuliers	80
IV. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor).....	81
A. Présentation	81
B. Mécanisme d'action	82
C. Les précautions.....	82
D. Perspectives d'avenir	82
V. Les trithérapies	83
CONCLUSION.....	84
LISTE DES FIGURES	85
BIBLIOGRAPHIE	86

LISTE DES ABREVIATIONS

Aa = Acide aminé

AMPC = Adénosine MonoPhosphate cyclique

CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CRCM = Centre de Ressources et Compétences de la Mucoviscidose

CVF = Capacité vitale forcée

CYP = Cytochrome

IPS = Inhalateurs de poudre sèche

MMAD = Diamètre aérodynamique massique médian

PEP = Pressions expiratoires positives

pMDI = Aérosols doseurs de liquide pressurisé

SMR = Service médical rendu

TIR = Trypsine immunoréactive

TS = Test à la sueur

VAS = Voies aériennes supérieures

VEMS = Volume expiratoire maximal par seconde

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie de découverte récente, au moyen âge la maladie n'était pas encore connue mais elle était déjà qualifiée de la maladie au baiser salé. Présente dès la naissance, elle touche un faible pourcentage de la population mondiale, on estime à environ 70000 personnes atteintes de cette maladie dans le monde. Sa répartition autour du globe est variable et toucherait davantage la population caucasienne, ce qui explique qu'on la retrouve majoritairement en Europe et en Amérique du nord car c'est ici qu'on retrouve principalement cette population caucasienne.

Les conséquences sur la santé de la personne atteinte de la maladie sont importantes, touchant divers organes et ayant une gravité plus ou moins grande selon l'organe évoqué. C'est pourquoi la qualité de vie de ces patients s'en retrouve grandement impactée et leur impose des traitements lourds et contraignants, pour lutter contre les évolutions de la maladie qui aboutissent malheureusement à un décès à un âge prématuré comparé à la population générale.

C'est pourquoi dans une première partie nous allons décrire la physiopathologie de la maladie, après avoir évoqué quelques généralités sur la mucoviscidose et détailler également les critères de diagnostic de celle-ci. Dans un second temps, nous évoquerons une partie des traitements de la mucoviscidose, aussi bien médicamenteuse que médicale avec tous les professionnels de santé encadrant le patient touché par cette maladie. Et enfin, nous parlerons des nouveaux traitements déjà mis sur le marché en France, ou bien à l'étude, qui permettent une nouvelle approche concernant la prise en charge de cette maladie incurable. Nous verrons que ces nouveaux traitements ne permettent toujours pas de guérir les patients, mais leur permet d'espérer une augmentation de leur espérance de vie ainsi que de leur qualité de vie.

PARTIE I : PHYSIOPATHOLOGIE

I. Généralités sur la mucoviscidose

A. Définition

La mucoviscidose, également appelée fibrose kystique, est une maladie génétique héréditaire à transmission autosomique récessive rare bien que ce soit la plus courante des maladies génétiques héréditaires en France. Elle entraîne principalement une atteinte des fonctions respiratoires et digestives via la sécrétion de mucus par les cellules de revêtement des organes creux comme le tube digestif, les bronches ou bien encore les canaux du pancréas (1).

Ce n'est qu'en 1989 qu'a été découverte la mutation de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) responsable de la fluidité du mucus et qui est responsable de la maladie. Cette anomalie sur la protéine CFTR va provoquer une augmentation de la viscosité du mucus entraînant l'obstruction des différents canaux. Cette obstruction va provoquer un encombrement et ainsi favoriser le risque d'infection respiratoire mais également des troubles digestifs (1).

Certains individus atteints de la mucoviscidose présentent peu ou pas de signes ou de symptômes, tandis que d'autres présentent des symptômes graves ou des complications potentiellement mortelles. Les symptômes de la mucoviscidose dépendent des organes atteints ainsi que de la gravité de la maladie. Les complications les plus graves et les plus courantes de la mucoviscidose sont les problèmes pulmonaires qui peuvent entraîner de graves infections pulmonaires. Nous retrouvons souvent chez les personnes atteintes des difficultés de maintenir une bonne nutrition, car elles ont du mal à absorber les nutriments des aliments, ce qui pourra engendrer des retards de croissance chez ces personnes-là (2).

B. Epidémiologie

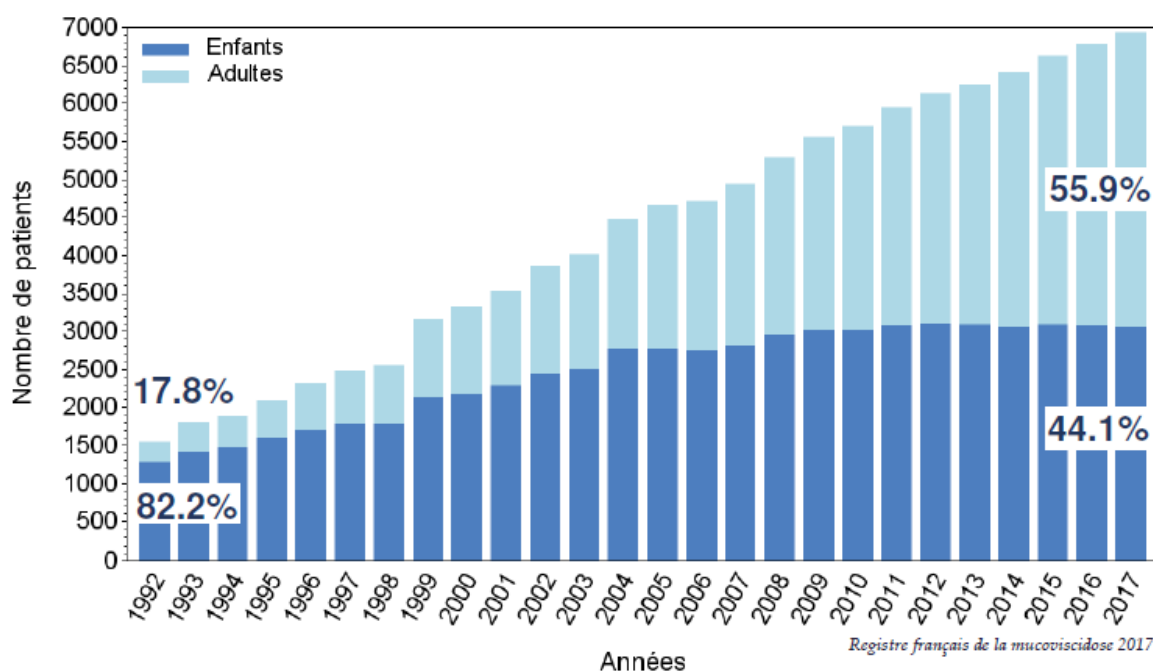


Figure 1 : Evolution du nombre de patients depuis 1992 (3)

Comme nous pouvons le voir sur la figure 1, nous notons une augmentation du nombre de personnes vivant avec la mucoviscidose, aux alentours de 7000 personnes en 2017. Mais ce qui est le plus flagrant c'est l'augmentation de la proportion du nombre d'adultes, ils ne représentaient que 17,8% des malades en 1992 alors qu'ils représentent désormais 55,9% des malades vivant avec la mucoviscidose (3).

La mucoviscidose touche autant les hommes que les femmes, il n'existe pas de prédominance majeure. L'âge moyen et l'âge médian des personnes atteintes de cette maladie ne cessent d'augmenter depuis 1992, l'âge moyen étant passé de 17,3 ans à 22,3 ans entre 1992 et 2017. L'espérance de vie augmente et l'âge maximum d'une personne vivant avec cette maladie est de 85,1 ans en 2017 contre 75,8 ans en 1992 (3).

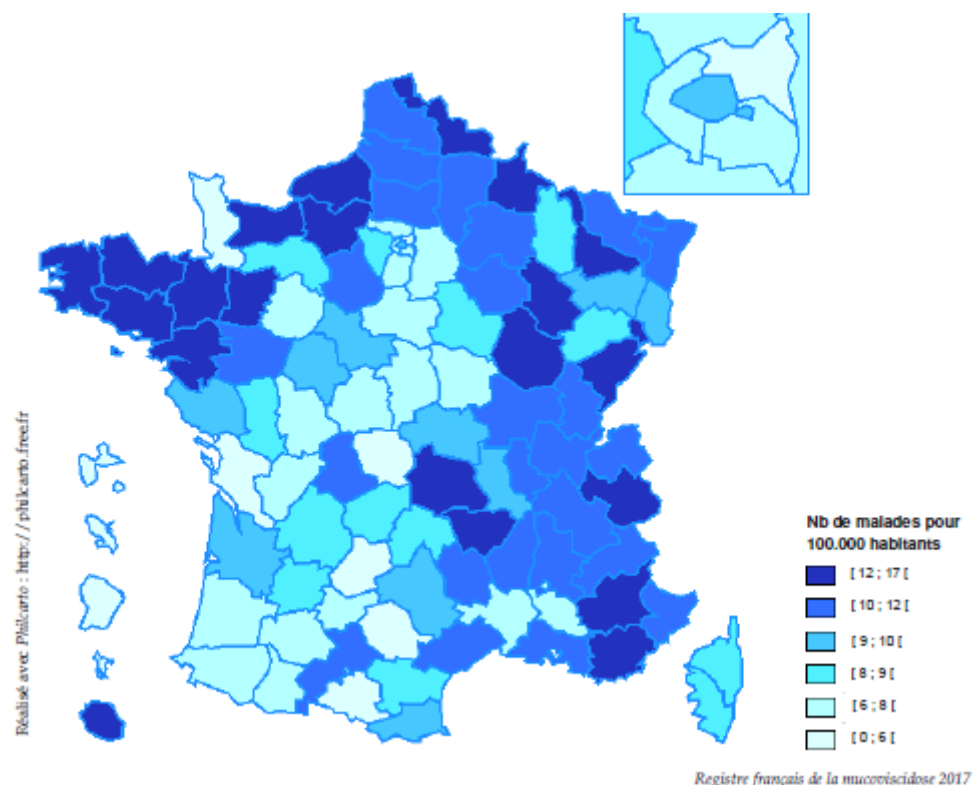


Figure 2 : Répartition géographique de la mucoviscidose en France (3)

Nos retrouvons la mucoviscidose sur tout le territoire Français, avec une prédominance dans certaines régions comme dans l'ouest avec la Bretagne (figure2)(3).

Une analyse sur la survie a été réalisée avec plusieurs cohortes de patients différenciées par leurs années de naissance, selon la méthode de Kaplan-Meier et il en résulte que jusqu'à l'âge de 8ans il n'y a pas de différence significative entre les différentes cohortes. Mais après cet âge de 8ans, il apparait une différence de survie entre les deux cohortes les plus anciennes (1992-1996 et 1997-2001) et les cohortes plus récentes qui est significative, concluant donc à une augmentation de l'espérance de vie des personnes nées dans les années 2000 comparée à la décennie précédente (3).

Actuellement en France nous estimons à environ 1 nouveau-né sur 2500 qui nait atteint de la maladie (4).

C. Génétique

Etant une maladie autosomique récessive, il implique donc que chacun des parents soit porteur d'une mutation sur un gène. Ainsi chacun d'eux transmet un allèle muté du gène codant pour la protéine CFTR.

C'est en 1989, grâce aux progrès sur l'étude de l'ADN qu'a été découvert le gène impliqué dans la mucoviscidose. Il s'agit d'un gène porté par le bras long du chromosome 7 en 7 q3.1 (5).

Le gène CFTR est composé de 27 exons et s'étend sur 250kb, ce gène est alors transcrit en un ARN messager d'une taille de 6,5kb et qui code pour une protéine de 1480 acide aminés qui est un canal chlorure (figure3)(6,7).

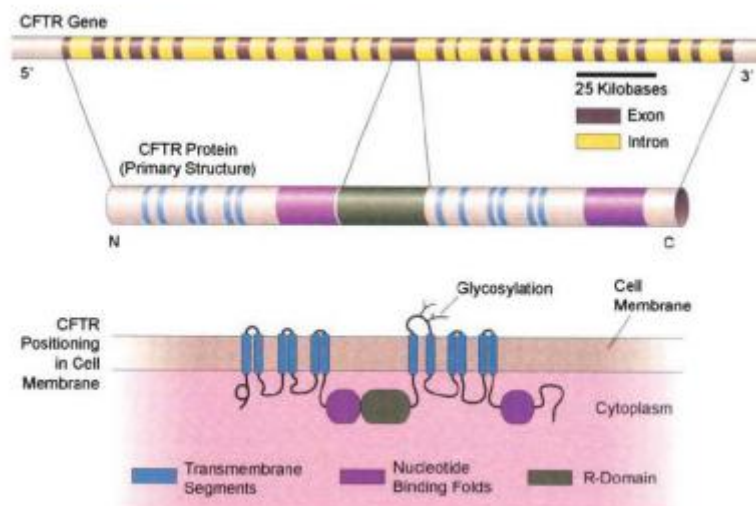


Figure 3 : Structure du gène et de la protéine CFTR (7)

Environ 2000 mutations du gène CFTR ont déjà été identifiées et selon le type de mutation, l'expression de la maladie est plus ou moins sévère. Mais parmi les mutations possibles la plus fréquente est delta F508, nous la retrouvons chez 70% des patients sous forme homozygote et chez 50% des patients sous forme hétérozygote. La mutation delta F508 correspond à la perte de trois paires de bases qui codent pour la phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR (6).

D. Canal CFTR

1. Structure du canal CFTR

Du fait de sa structure moléculaire, le canal CFTR appartient à la superfamille des protéines ABC. Dans cette famille, les protéines s'organisent en 4 domaines. Parmi les 4 domaines nous retrouvons 2 domaines hydrophobes, dits transmembranaires ou trans-membrane domain (TMD), ils ont un rôle dans la fixation de la protéine à la membrane plasmatique. Alors que les deux autres domaines, intracellulaires, sont eux situés au niveau de la face cytoplasmique de la membrane. Ils vont avoir un rôle de moteur et de régulation au niveau de l'activité de transport, ils sont appelés NBD1 et NBD2 ce qui signifie nucleotide binding domain. Les domaines NBD1 et 2 vont être des lieux de fixation et d'hydrolyse de l'ATP, qui permettra de fournir l'énergie nécessaire au transport de soluté. Nous retrouvons également un domaine intracellulaire régulateur dénommé R entre le NBD1 et le TMD2. Ce domaine R est un site de phosphorylation des protéines kinases PKA (figure4)(8,9).

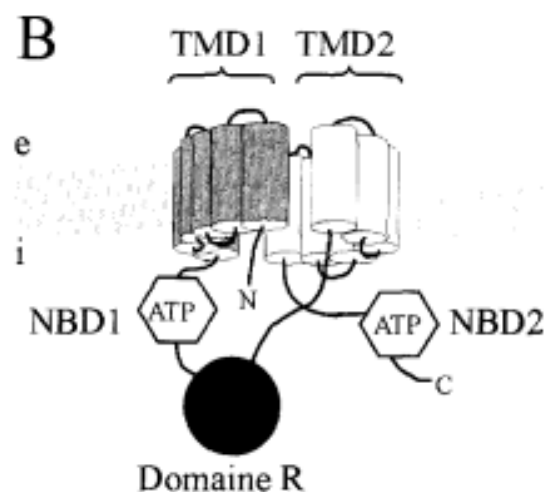


Figure 4 : Structure de la protéine CFTR (8)

2. Ouverture/fermeture du canal CFTR

Lors d'augmentation d'AMP cyclique au niveau intracellulaire, le domaine de régulation R se fait phosphoryler par les protéines kinases PKA. Va ensuite survenir la liaison de molécules d'ATP au niveau des domaines NBD1 et NBD2 ce qui va former une poche via la création d'un dimère enfermant les molécules d'ATP. Il va alors y avoir un signal transmis à

la région transmembranaire qui va entraîner l'ouverture du canal CFTR. La fermeture du canal survient lors de l'hydrolyse de l'ATP qui va rompre la liaison NBD1 et NBD2 (8,10).

Pour fonctionner, le canal CFTR nécessite donc de l'énergie sous forme d'ATP, il est donc qualifié de transporteur actif.

3. Fonction du canal CFTR

Le canal CFTR est retrouvé au pôle apical des cellules épithéliales glandulaires de plusieurs organes. En effet les canaux CFTR sont aussi bien retrouvés au niveau des canaux pancréatiques que biliaires, mais aussi au niveau trachéobronchique, rénal mais aussi dans l'appareil génital et les glandes sudoripares.

Le canal CFTR est un canal pour les anions chlorures et bicarbonates qui une fois ouvert permet de les faire circuler du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (11). Le canal inhibe également le canal sodique épithélial ENaC et régule d'autres canaux chlorures.

Ce canal est donc assez complexe et en fonction de sa localisation, il va avoir des interactions avec divers autres échangeurs d'ions.

E. Les différentes mutations de la protéine CFTR

Au fil des découvertes, plus de 2000 mutations différentes du gène CFTR ont été mises en évidence. Et avec ces découvertes il s'est avéré que les mutations avaient des implications différentes sur la maladie.

Comme dit précédemment, la plus courante est la mutation delta F508 dans environ 70% des cas. Elle a pour effet d'aboutir à la production d'une protéine CFTR mal repliée, qui va alors être reconnue comme n'étant pas normale et va donc être dégradée dans le protéasome. Il a été défini que cette mutation appartient à la classe II.

Une classification des mutations du gène CFTR a été réalisée en se basant sur une analyse génétique. Il en résulte 5 classes de mutations différentes (figure 5). Cette classification se base sur le type d'anomalie du gène, de l'impact de la mutation sur la structure et l'activité du CFTR et du phénotype qui en résultent (12).

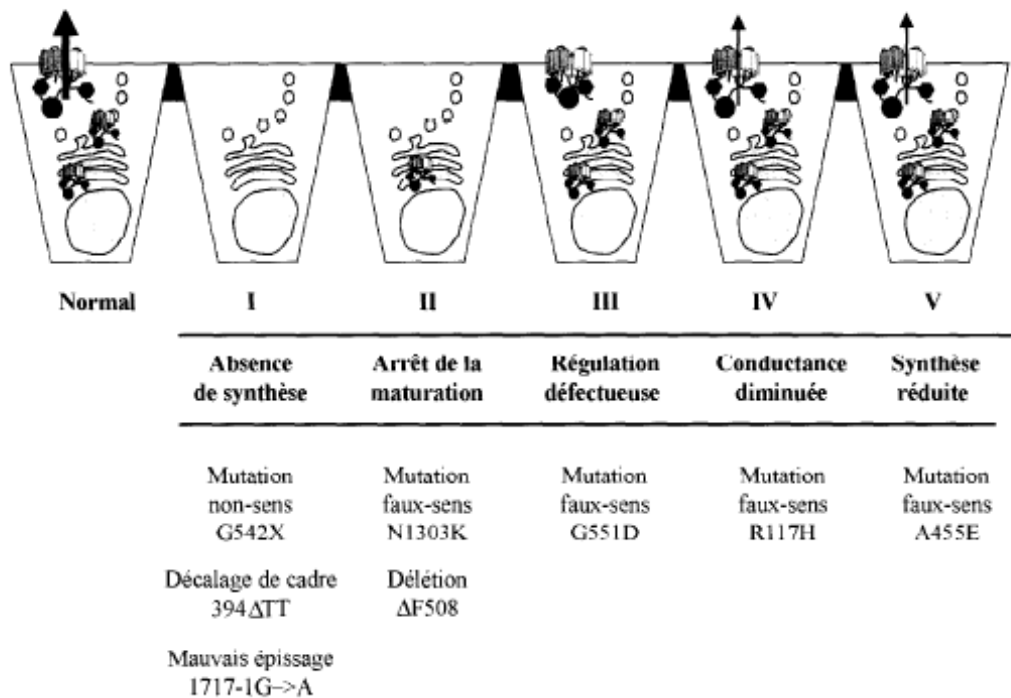


Figure 5 : Classification des mutations (8)

- Mutations de classe I : Elles ont pour impact d'entraîner un arrêt de la synthèse d'ARNm CFTR avec une absence totale de l'activité de canaux CFTR situés sur les cellules épithéliales. L'impact de ces mutations sur le phénotype est sévère.
- Mutations de classe II : Nous retrouvons donc ici la plus courante des mutations (la delta F508). Cette classe regroupe les mutations qui aboutissent à la production de protéine mal repliée. Les conséquences phénotypiques seront ici aussi sévères.
- Mutations de classe III : Cette fois-ci la protéine est bien membranaire, mais il y a un défaut de circulation des ions chlorures qui ne peuvent pas circuler. Il y a donc un problème de régulation du canal qui entraîne une activation anormale. Les conséquences sur le phénotype seront ici aussi encore sévères.
- Mutations de classe IV : Ici seule l'activité du canal ionique est réduite, les conséquences sur le phénotype sont donc moindres.
- Mutations de classe V : Elles entraînent une diminution du nombre de protéine CFTR ce qui s'accompagne donc d'une diminution du transport ionique et avec un phénotype ici aussi de type modéré comme pour la classe IV (8).

La connaissance de ces mutations va permettre de développer des traitements plus spécifiques ayant pour but d'apporter des solutions de traitements à la mucoviscidose.

II. Les différents organes impactés par la mucoviscidose

A. Impact sur le pancréas

1. Description anatomique

Le pancréas est un organe situé au niveau de la cavité abdominale (figure 6). Il est enclavé entre la rate et le duodénum, partie avec laquelle il se forme des adhérences. Il va être possible de diviser le pancréas en différentes parties qui vont être la tête, l'isthme, le corps et la queue qui est du côté du foie. Chez l'adulte son poids peut varier de 60 à 125gr pour une longueur variant de 12 à 15 cm. Son aspect est de couleur jaunâtre (13).

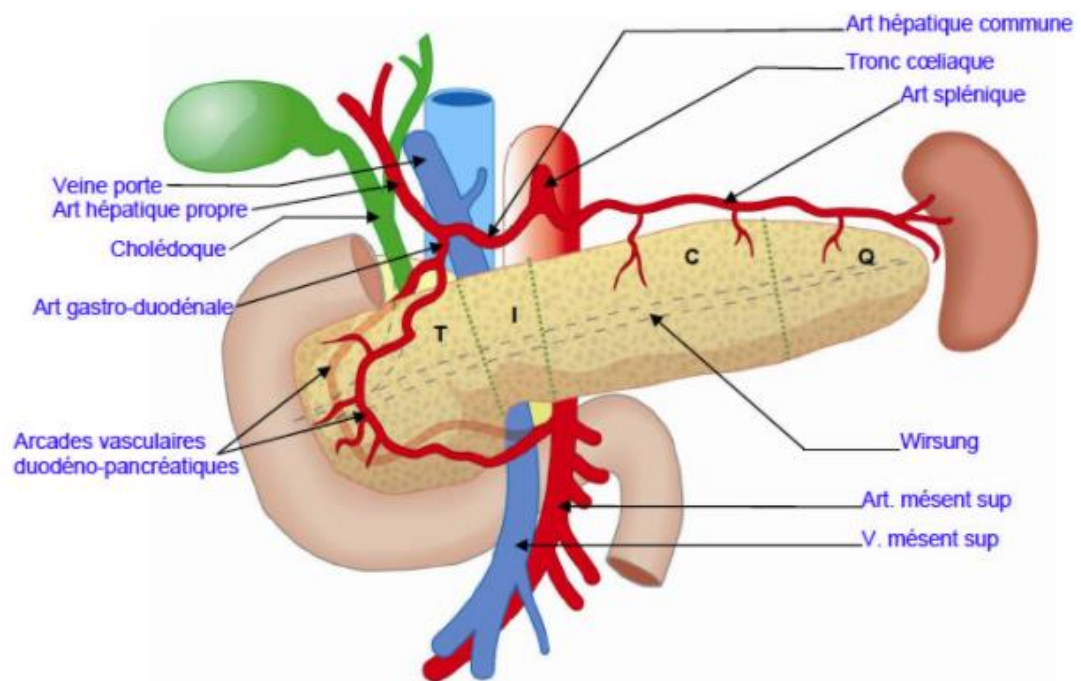


Figure 6 : Schéma du pancréas (13)

- La tête du pancréas est bordée par le duodénum. C'est à ce niveau-là du pancréas que passe le canal cholédoque qui a pour but de transporter la bile produite par le foie jusque dans le duodénum afin de pouvoir digérer les graisses.
- L'isthme est la partie médiane du pancréas et se situe en avant de l'artère mésentérique supérieure. Il va s'agir de la partie la plus fine du pancréas.
- Le corps est situé anatomiquement en avant du rein gauche. Cette partie a une orientation oblique vers la gauche et le haut.
- La queue du pancréas est elle au niveau de la rate.

Le pancréas est traversé de tout son long par ce qui est appelé le canal de Wirsung, qui permet de recueillir les sucs digestifs produits par le pancréas. Il s'abouche au niveau du duodénum dans l'orifice de papille. Mais avant de se déverser dans le duodénum, le canal de Wirsung se réunit avec la voie biliaire au niveau de l'ampoule de Vater (13,14).

2. Son rôle en temps normal

C'est un organe ayant une double fonction, il sert à la fois pour la sécrétion des sucs digestifs qui permettent la digestion et son autre fonction est de sécréter l'insuline et le glucagon pour permettre de réguler la glycémie.

Une de ses fonctions est donc exocrine (synthèse et sécrétion du suc pancréatique), il s'agit de la partie la plus volumineuse et c'est une glande tubuloacineuse. L'autre fonction est endocrine, représentée par les ilots de Langerhans que nous retrouvons éparpillés dans le parenchyme et sont en nombre plus important au niveau de la queue du pancréas.

La fonction exocrine du pancréas consiste en la production des sucs pancréatiques. Il s'agit d'une sécrétion alcaline riche en ions bicarbonates et en enzymes ayant pour but de permettre la digestion des aliments. Nous y retrouvons ainsi, entre autres, l'amylase qui va permettre de digérer les glucides. Il y a également la trypsine qui permet la digestion des protéines et la lipase qui elle digère les graisses. La commande de ces sécrétions est à la fois nerveuse et humorale (15).

L'autre fonction du pancréas est la fonction endocrine. Le pancréas est en effet une glande endocrine permettant la synthèse d'hormones comme l'insuline, qui en est le représentant principal, par les cellules β des ilots de Langerhans. L'insuline régule le taux de sucre circulant dans le sang appelé la glycémie. Il y a également une production de glucagon par les cellules α des ilots de Langerhans et son action est hypoglycémiante. Pour les citer : la somatostatine, gastrine et sérotonine y sont aussi sécrétées (15).

3. Les effets de la mucoviscidose sur le pancréas

Les anomalies engendrées par la mucoviscidose sur le canal CFTR vont entraîner une obstruction des canaux pancréatiques qui permettent l'écoulement correct du suc pancréatique. Cette obstruction est due au mucus qui se forme dans les canaux. Du fait du défaut de fonctionnement du canal CFTR, il ne va pas y avoir de sortie des ions chlorures qui s'accompagne en temps normal d'une sortie passive d'eau qui permet notamment de fluidifier les sécrétions (figure 7). Cette obstruction va pouvoir entraîner différents problèmes.

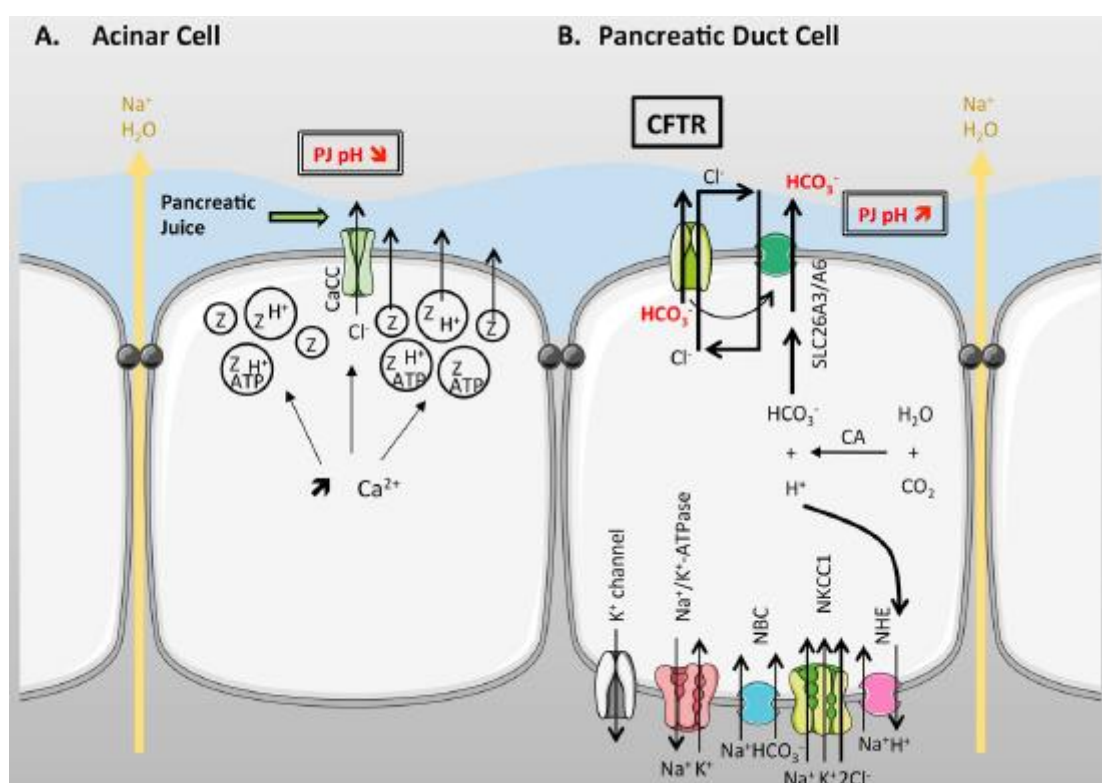


Figure 7 : Schéma de cellules pancréatiques (10)

Parmi eux il va y avoir une insuffisance de sécrétion des enzymes pancréatiques, ce qui va provoquer un défaut de la digestion des aliments et en particulier des graisses. C'est pourquoi la teneur en graisse des selles des patients atteints de la mucoviscidose est plus élevée que dans la population générale (stéatorrhée). Il est estimé que 65% des nourrissons présentent une insuffisance pancréatique exocrine à la naissance. Cette insuffisance

exocrine sera à l'origine d'un défaut de malabsorption et de carence en vitamines et oligoéléments (16).

Une atteinte de la fonction pancréatique endocrine peut également survenir. Le défaut de fonctionnement du canal CFTR provoque une baisse de la sécrétion d'ions bicarbonates HCO_3^- dans le suc pancréatique, qui devient alors acide et augmente ainsi la viscosité du mucus et diminue la solubilité des enzymes digestives sécrétées. Ces deux facteurs peuvent conduire à la formation d'un bouchon de mucine ainsi qu'à une activation prématurée des enzymes digestives, conduisant à l'autodigestion de la glande et ainsi à la perte de toutes ses fonctions. Cette atteinte pourra alors entraîner la survenue d'un diabète. D'autant plus que ces patients-là ont régulièrement des cures de corticoïdes favorisant une insulino-résistance et une diminution de la sécrétion d'insuline. De plus, la fibrose kystique pancréatique entraîne la destruction des îlots de Langerhans qui permettent la synthèse des hormones régulant la glycémie. Le patient atteint de la mucoviscidose est ainsi suivi dès l'âge de 10 ans et ce tous les ans pour surveiller son apparition qui apparaît souvent chez les jeunes. Il est estimé que le diabète concerne un tiers des patients après 20 ans et la moitié après 30 ans (figure 7)(16).

B. Au niveau hépatobiliaire

1. Description anatomique

Le foie est un organe lisse, de couleur rouge-brunâtre et composé d'un parenchyme friable qui est entouré de la capsule de Glisson. Chez l'adulte vivant, étant rempli de sang, son poids oscille entre 2,3 et 2,5 Kg. La face supérieure du foie est moulée sur le diaphragme, avec une partie large à droite qui s'effile vers la gauche. En vue ventrale, au point d'union des deux tiers droits et du tiers gauche il y a l'insertion du ligament suspenseur qui permet de relier le foie au diaphragme qui se prolonge ensuite par le ligament rond. Ce ligament rond va séparer le foie en deux lobes principaux : droit et gauche. Le principal moyen de fixation du foie est la veine cave inférieure via les veines sus-hépatiques. Il s'agit là d'une description morphologique (figure 8).

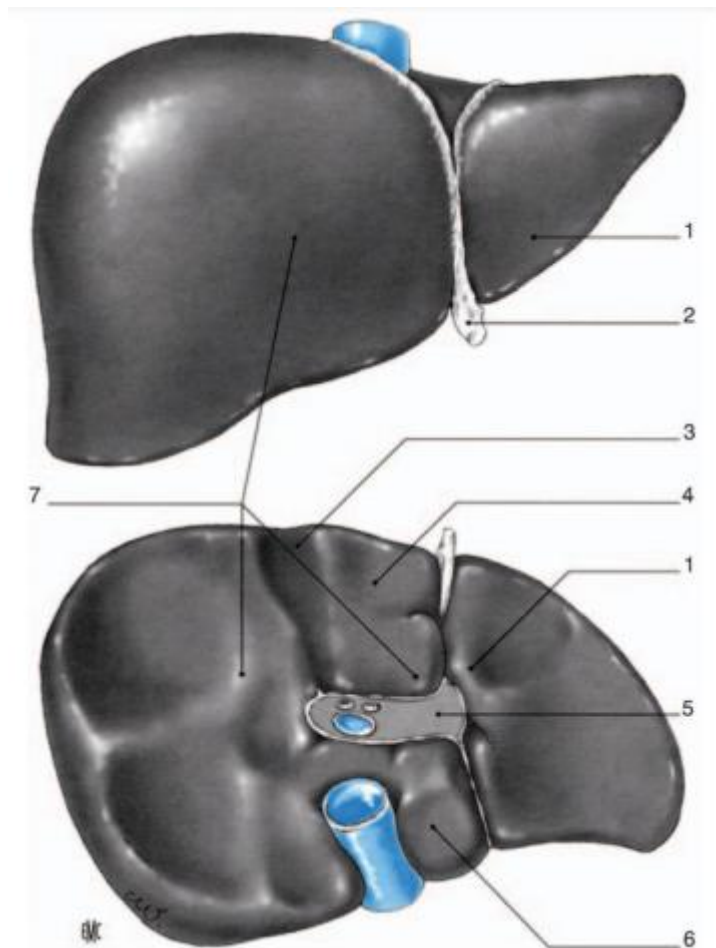


Figure 8 : Schéma du foie (17)

Il est également possible d'aborder la description du foie d'un point de vue fonctionnel, dont la dernière description est celle de Couinaud et date de 1957.

Le sang arrive au niveau du foie via la veine porte, qui apporte le sang veineux du tube digestif, de la rate et du pancréas. La vascularisation artérielle du foie est plus complexe car davantage soumise à des variations.

Concernant les voies biliaires, les voies biliaires extra hépatiques permettent l'acheminement de la bile du hile du foie au duodénum (figure 9). Elles sont composées de la voie biliaire principale regroupant ainsi le conduit hépatique commun provenant d'une réunification des conduits hépatiques droit et gauche se rejoignant au confluent biliaire supérieur qui se poursuit par le confluent biliaire commun. Le canal cystique rejoint le confluent biliaire commun pour former le confluent biliaire inférieur qui se prolonge par le conduit cholédoque et avec une zone terminale abouchant au duodénum.

La voie biliaire accessoire est composée elle de la vésicule biliaire et du canal cystique. La vésicule biliaire étant un lieu de stockage de la bile entre les repas (18).

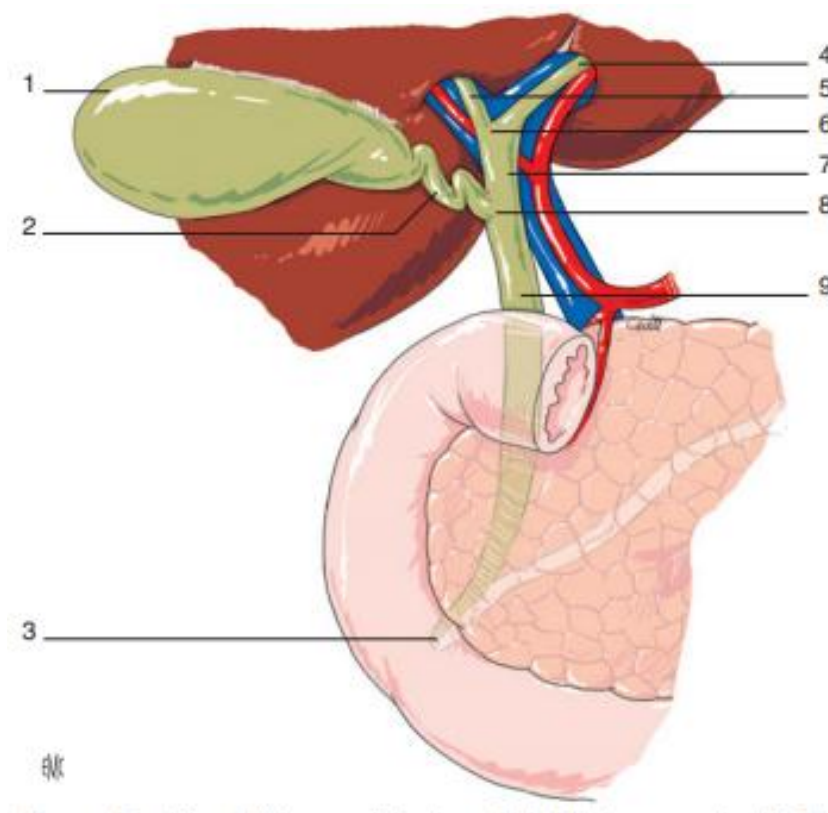


Figure 9 : Schéma des voies biliaires (18)

2. Rôle physiologique

Le foie a un rôle très important sur le métabolisme des nutriments. Les sucres (glucose majoritairement) absorbés par l'intestin grêle vont être acheminés vers le foie, qui pourra alors le stocker et le libérer selon le besoin de l'organisme. Il a aussi un rôle sur le métabolisme des protéines, dont il reçoit les acides aminés par la veine porte. Ainsi il pourra produire des protéines telles que l'albumine possédant un rôle essentiel dans le transport des médicaments, mais aussi les globines et les facteurs de la coagulation. Au niveau lipidique, c'est au niveau du foie que sont synthétisées les lipoprotéines plasmatiques.

Le foie possède une action de détoxification. Il va dégrader certains produits toxiques en non toxiques via des réactions de biotransformations. Ainsi les produits liposolubles seront déversés dans la bile puis dans l'intestin et éliminés dans les selles alors que les produits hydrosolubles vont eux être déversés dans le sang et éliminés dans les urines après avoir atteint les reins. La bile qui est stockée dans la vésicule biliaire, contient de la bilirubine, des acides biliaires, du cholestérol et d'autres produits (19).

3. Atteinte hépatobiliaire et mucoviscidose

Dans la mucoviscidose, les canaux CFTR présents au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales des voies biliaires, les cholangiocytes, seraient déficients et entraîneraient la sécrétion d'une bile plus épaisse qu'en cas de fonctionnement normal. En temps normal, les cholangiocytes alcalinisent la bile par des mécanismes d'absorption et de sécrétion régulés par les hormones. Le flux biliaire, riche en bicarbonates en temps normal, est régulé par des hormones qui agissent sur des récepteurs. Parmi ces récepteurs nous retrouvons le récepteur à la sécrétine. Ainsi la sécrétine induit un trafic de vésicules avec le canal CFTR, l'échangeur d'anions AE2 et le canal d'eau AQP1. Cette cascade permet alors une hydrocholérèse (correspond à une hydratation de la bile) riche en bicarbonates (Figure10)(20).

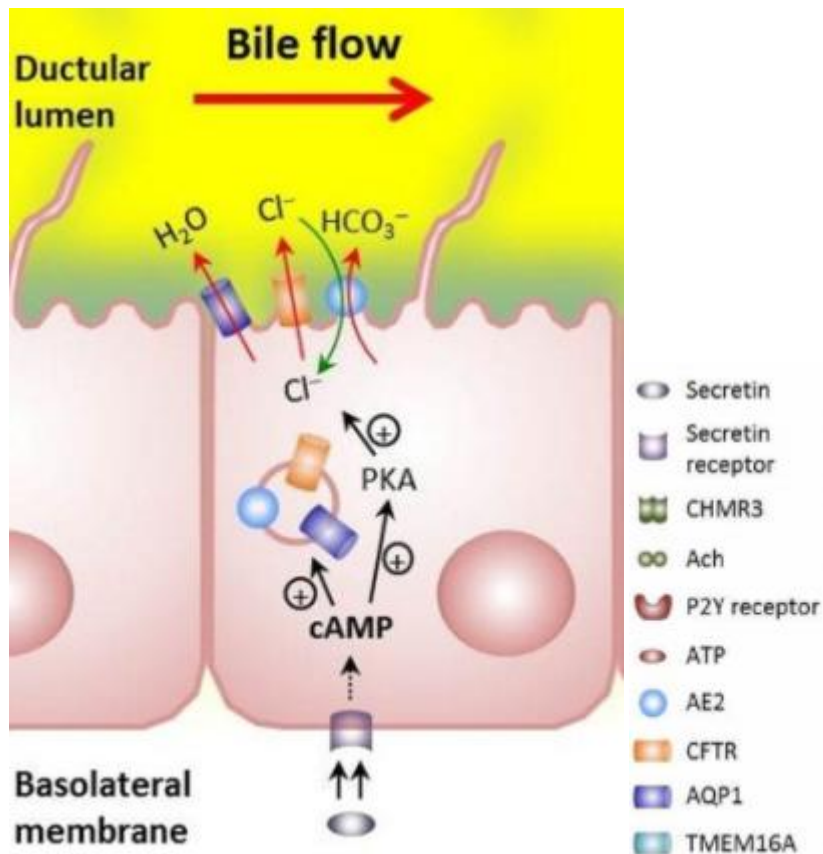


Figure 10 : Régulation de la bile dans les cholangiocytes (20)

Cette bile plus épaisse chez le patient atteint de la mucoviscidose provoque alors une obstruction dans l'arbre biliaire. Il va alors y avoir un défaut dans la libération des diverses substances normalement sécrétées au niveau hépatobiliaire. A terme cette anomalie d'excrétion de la bile évoluera vers une cirrhose biliaire.

Il y a fréquemment un retard de diagnostic à cause d'une absence de symptômes initiaux. Chez 2 à 5% des malades la cirrhose est cliniquement évidente avec un gros foie dur et une hypertension portale. Tandis que chez 20 à 25% des malades plus âgés nous avons une atteinte hépatique moins sévère. Les atteintes hépatiques de la mucoviscidose sont caractérisées par une cirrhose biliaire focale, débutant dès la naissance et évoluant vers une cirrhose multilobulaire. Nous retrouvons également une stéatose chez 33 à 50% des malades. Les atteintes biliaires sont notamment représentées par un ictère cholestatique néonatal associé dans 50% des cas à un iléus méconial (21).

C. Conséquences intestinales

1. Description anatomique

L'intestin grêle est un tube de diamètre variable, 4 cm au niveau proximal contre 1 cm au niveau distal, pour une longueur de 5 à 7 mètres. Il est possible de le décomposer en trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

D'un point de vue histologique, la paroi intestinale est formée de quatre tuniques qui sont la tunique séreuse, la musculaire, la sous-muqueuse et la muqueuse. La muqueuse peut ensuite être divisée en trois couches : la muscularis mucosae, la lamina propria et l'épithélium. C'est cette dernière qui est en contact avec la lumière intestinale. La tunique muqueuse est richement vascularisée formant des plis qui augmentent la surface.

2. Rôle physiologique

Les grandes fonctions de l'intestin grêle sont la digestion chimique et mécanique des macronutriments et leur absorption. En temps normal, l'intestin grêle a pour but de mélanger le bol alimentaire avec les enzymes pancréatiques pour améliorer la digestion et l'absorption des nutriments par la muqueuse intestinale. Le mélange ainsi formé progresse dans l'intestin grâce aux contractions musculaires, sachant qu'il existe des contractions péristaltiques qui permettent de faire progresser le bol alimentaire, et des contractions de segmentations servant à mélanger le bol alimentaire.

La digestion se déroulant grâce à l'hydrolyse des lipides, protéines et glucides en plus petites entités afin de permettre leur absorption au travers de la muqueuse intestinale. Il y aura également l'absorption de vitamines et de micronutriments. Tout cela se déroule au niveau de l'intestin grêle, car les enzymes pancréatiques débouchent à ce niveau-là. L'absorption des différents éléments se fait préférentiellement à certains niveaux de l'intestin grêle, comme les acides aminés principalement absorbés au niveau du jéjunum.

3. Effets de la mucoviscidose

Diverses complications de la mucoviscidose au niveau intestinal sont retrouvées. Il y a par exemple le SOID, le syndrome d'obstruction intestinale distale, il s'agit d'une accumulation de matières fécales au niveau de l'iléon terminal et du caecum. L'un des principaux facteurs d'apparition du SOID est la stéatorrhée mal contrôlée. En général ce SOID est retrouvé chez les patients atteints de la mucoviscidose associé à une insuffisance pancréatique exocrine. Grâce à l'usage d'extraits pancréatiques gastroprotégés, la prévalence du SOID est d'environ 20% chez les adolescents et adultes. Au niveau clinique, le SOID se traduit par des douleurs abdominales de type spasmes au niveau de la fosse iliaque droite, une distension abdominale, anorexie et parfois peut aboutir à un syndrome occlusif (22).

Chez le patient atteint de la mucoviscidose l'intestin grêle ne pourra pas remplir sa pleine fonction dans la digestion et l'absorption des aliments, cela étant dû au défaut de fonctionnement en amont dans l'organisme comme au niveau pancréatique et biliaire. Par conséquent ce sont des individus se retrouvant avec des carences vitaminiques.

D. Au niveau de l'appareil respiratoire

1. Description anatomique

a) *Les voies aériennes supérieures*

L'appareil respiratoire débute principalement au niveau des fosses nasales, la cavité buccale permet la mise en relation de l'appareil respiratoire avec l'air extérieur en cas d'obstruction des narines (23).

Le système respiratoire débute par les voies aériennes supérieures (vas) qui sont composées de la cavité buccale, des fosses nasales mais également du pharynx et du larynx. Le pharynx étant un carrefour entre les voies digestives et respiratoires.

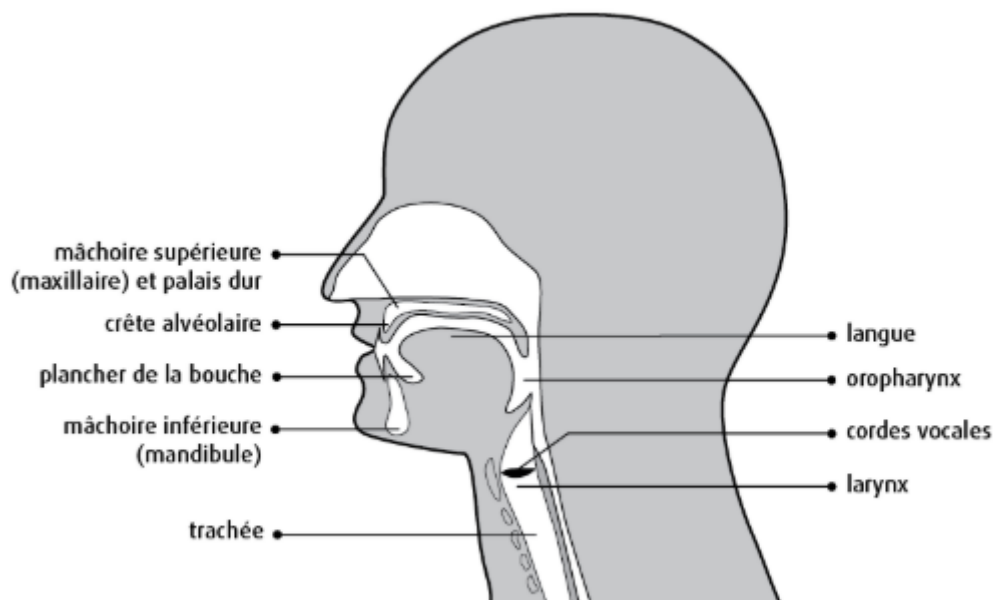


Figure 11 : Schéma des vas (24)

Les fosses mettent en communication l'extérieur via les narines avec le rhinopharynx. Chaque fosse nasale étant composée de cornets au nombre de trois et sous les cornets nous retrouvons les méats permettant de faire communiquer les fosses nasales avec les sinus (25).

Nous retrouvons ensuite le pharynx d'une longueur d'environ 15 cm. Du fait de sa relative rigidité, il permet de maintenir l'ouverture des voies aériennes supérieures. Il se

développe de la base du crâne au bord inférieur du cartilage cricoïde. Il est divisé de haut en bas en trois étages dont le nom est donné par leur rapport antérieur : étage supérieur ou nasopharynx, étage moyen ou oropharynx, étage inférieur ou hypopharynx (figure 11)(26).

Les parois du pharynx sont composées d'une structure musculoaponévrotique recouverte d'une muqueuse. Cette muqueuse comporte un épithélium de type respiratoire, qui est cylindrique pseudostratifié avec des cils vibratiles dans sa partie nasopharyngée alors qu'il se rapproche de celui de la muqueuse orale et oesophagienne, malpighien non kératinisé dans sa partie oro- et hypopharyngée. Pour ce qui est des muscles qui composent le pharynx, il y a les muscles constricteurs qui sont orientés presque à l'horizontal et les muscles élévateurs ont une orientation verticale (26).

Vient ensuite le larynx, « C'est un organe mobile, qui s'élève lors de la déglutition et l'émission de sons aigus et qui s'abaisse lors de l'émission de sons graves ». Nous pouvons comparer le larynx à un tube, qui est plus large à sa partie supérieure et tapissé par une muqueuse qui est en continuité avec la muqueuse pharyngée et trachéale. Cette muqueuse est doublée sur toute sa longueur par une membrane fibroélastique très mince et qui s'épaissit à certains niveaux (27).

b) Les voies aériennes inférieures

Les voies aériennes inférieures regroupent la trachée, les bronches et les poumons. La muqueuse retrouvée à l'intérieur de la trachée a la même caractéristique que celle du larynx (28,29).

Pour ce qui est de sa composition, l'épithélium trachéal respiratoire est pseudostratifié cilié, contenant de nombreuses cellules caliciformes, possédant de courtes villosités apicales. Grâce à son revêtement muqueux cilié, la trachée permet l'évacuation des sécrétions vers le larynx, spontanément ou au cours du réflexe de toux, c'est ce qui va définir sa fonction de drainage. Grâce à la présence d'amas lymphoïdes pariétaux, elle participe à la défense spécifique des voies respiratoires, ce qui constitue sa fonction immunitaire (28).

Enfin, le poumon est l'organe de la respiration. Ils ont la forme de demi-cônes à base diaphragmatique et les deux poumons se trouvent séparés l'un de l'autre par un médiastin. En terme de taille, qui sera plus ou moins variable d'un individu à un autre, en fonction de l'âge, du sexe et de leur capacité respiratoire, le poumon droit est un peu plus imposant que

le gauche avec un poids autour de 650 g contre 550 g à gauche. Tout comme les bronches, les poumons se divisent en 10 lobes limités par des scissures, puis en segments, en sous segments pour aller jusqu'aux lobules pulmonaires (30).

Chaque bronche se trouve accompagnée par une branche de l'artère pulmonaire véhiculant le sang veineux aux alvéoles du lobule. Une fois oxygéné, le sang se dirige vers les veinules, puis des veines et plusieurs veines formeront les veines pulmonaires. Du fait de l'hyper vascularisation des poumons, nous pourrions observer une hémoptysie chez les patients atteints de la mucoviscidose à cause des quintes de toux régulières et importantes (30).

2. Rôle physiologique

Les voies aériennes supérieures vont avoir pour rôle de conditionner l'air avant que celui-ci n'atteigne les poumons. Ainsi une fois l'air inspiré, les vas vont avoir une action aux niveaux :

- Humidification
- Filtration
- Température
- Transport

En plus de ces actions, au niveau des VAS nous retrouvons l'olfaction et la phonation.

Le pharynx lui va intervenir dans la respiration et la déglutition. Il participera également à l'audition via l'ouverture nasopharyngée des trompes auditives permettant ainsi de conserver l'équipression entre l'oreille moyenne et le milieu extérieur. Enfin il aura une action sur la phonation en agissant comme caisse de résonance sur les sons que produit le larynx (26).

L'ensemble bronches et poumons va avoir comme fonction d'assurer la respiration et l'hémostase. Le poumon permettra également de détoxifier l'air inspiré.

3. Impact de la mucoviscidose

Les signes classiques de la mucoviscidose ne sont pas spécifiques et se traduisent par une toux chronique qui peut être sèche ou grasse avec un encombrement bronchique pouvant conduire à des expectorations purulentes. Nous retrouverons également des bronchites récidivantes ou bien des bronchiolites chez les nourrissons.

La radiologie peut venir en supplément de la clinique afin d'orienter vers des possibilités comme des bronchectasies et des encombrements des bronches par le mucus. Sur le plan fonctionnel seront réalisées des épreuves fonctionnelles respiratoires afin de mesurer le VEMS, CVF et le volume résiduel.

Lors d'exacerbations de la maladie, les signes cliniques vont devenir de plus en plus importants. La toux va s'intensifier avec des expectorations plus nombreuses et purulentes traduisant une infection. Un autre symptôme pouvant nécessiter un apport en oxygène est la dyspnée. Cette aggravation se définit comme une bronchopathie chronique obstructive. A chaque exacerbation nous notons une aggravation du tissu pulmonaire avec une augmentation du phénomène inflammatoire. Les exacerbations vont pouvoir conduire à un état d'insuffisance respiratoire dont les marqueurs vont être des céphalées, aggravation de l'état nutritionnel, la dégradation de la qualité du sommeil ainsi que la diminution des capacités intellectuelles (31,32).

Si aux examens radiologiques et fonctionnels nous observons une augmentation des résistances et une chute des constantes des différents paramètres, nous nous orienterons alors en faveur d'une surinfection bronchique, même en l'absence des signes cliniques. Nous ajouterons à cela une saturation de l'hémoglobine en oxygène dans le sang artériel.

Cet ensemble s'explique par le défaut voire l'absence des canaux CFTR au niveau des cellules épithéliales ciliées des voies pulmonaires. En temps normal les cellules épithéliales de surface des voies respiratoires expriment les canaux CFTR et ENaC, qui sont ainsi capables d'absorber du sodium et de sécréter des ions chlorures (figure 12). Ces canaux participent à la régulation du liquide de surface des voies aériennes, en augmentant l'hydratation du mucus de surface.

Dans l'épithélium respiratoire, au cours de la mucoviscidose, la protéine CFTR entraîne un défaut de sécrétion des ions chlorures et une hyperabsorption de Na^+ et d'eau par l'épithélium, car en temps normal le canal CFTR entraîne une inhibition du canal ENaC. Ceci entraîne la production d'un mucus déshydraté, épais, difficile à expectorer et une altération de la clairance mucociliaire. Cette clairance mucociliaire anormale favorise ainsi le développement microbien et une réaction inflammatoire importante qui sont la cause d'infections récurrentes et de remaniements des structures bronchiques conduisant à la constitution de dilatations des bronches (10).

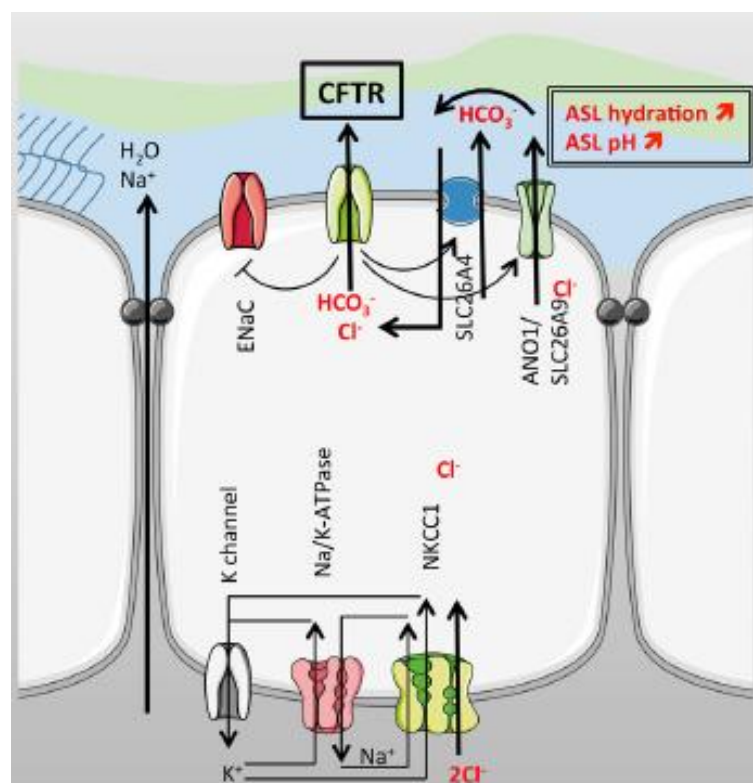


Figure 12 : Régulation du liquide de surface en temps normal (10)

Ainsi chez l'individu touché par la mucoviscidose, nous pourrions constater des infections bronchiques, la maladie évoluant avec l'âge, cela aboutit dans certains à des hémoptysies, pneumothorax et une insuffisance respiratoire.

E. Au niveau génital

1. Chez l'homme

a) Description anatomique

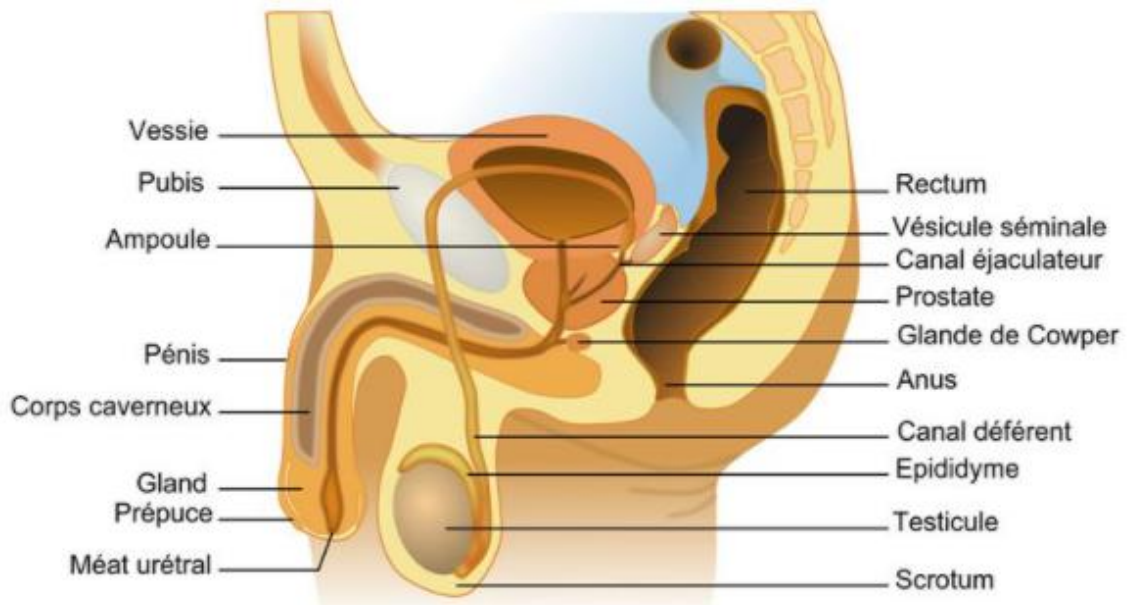


Figure 13 : Appareil génital masculin (33)

L'appareil génital masculin va permettre la reproduction (figure 13). Il se compose de deux testicules, localisés dans le scrotum, qui assure la production de spermatozoïdes via les tubes séminifères et ainsi que la sécrétion d'hormones comme la testostérone par le tissu interstitiel.

L'épididyme qui est retrouvé en partie supérieure des testicules, assure le transport et la maturation des spermatozoïdes.

Le canal déférent émerge de l'épididyme et se termine par une portion plus épaisse qui est l'ampoule, où sont stockés les spermatozoïdes. Il possède un épithélium prismatic pseudostratifié avec des cellules possédant des stéréocils.

Nous allons retrouver deux glandes annexes. La première, qui correspond aux vésicules séminales, permet la production du plasma séminal qui représente la majeure partie du volume de l'éjaculat. Il y a également la prostate, qui sécrète le liquide prostatique qui entre dans la composition du sperme. Ce liquide va favoriser la pénétration des spermatozoïdes à travers le col utérin.

b) Impacts de la mucoviscidose

Il est estimé que 95% des hommes atteints de la mucoviscidose souffrent de stérilité, due à une absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) provoquant une azoospermie excrétoire, c'est-à-dire une absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat. D'après plusieurs études, la protéine CFTR a été identifiée au niveau du pôle apical des cellules épithéliales des cônes efférents, de l'épididyme, des canaux déférents et des vésicules séminales. La protéine CFTR possède donc un rôle dans la production quantitative et qualitative du sperme éjaculé. Il a également été démontré que la protéine CFTR était exprimée par les cellules de Sertoli et qu'elle participait à l'équilibre homéostasique du fluide testiculaire, fluide ayant un rôle dans la maturation et la survie des spermatozoïdes. Les défauts présents aux niveaux des canaux CFTR peuvent alors entraîner une anomalie d'interaction avec les aquaporines-9, ce qui provoque une diminution du volume de l'éjaculat et une augmentation de sa viscosité. Ainsi il pourrait y avoir à terme une obstruction des canaux déférents, provoquant une atrésie et pourrait ainsi favoriser leur destruction secondaire aboutissant à une ABCD (34).

2. Chez la femme

a) Description anatomique

L'organe génital féminin va se composer des ovaires, permettant la production des ovules et se poursuivant par les trompes de Fallope qui conduisent les ovules jusque dans l'utérus. C'est au niveau de l'utérus que va se développer l'ovule fécondé. Nous trouvons ensuite le vagin et la vulve (figure 14).

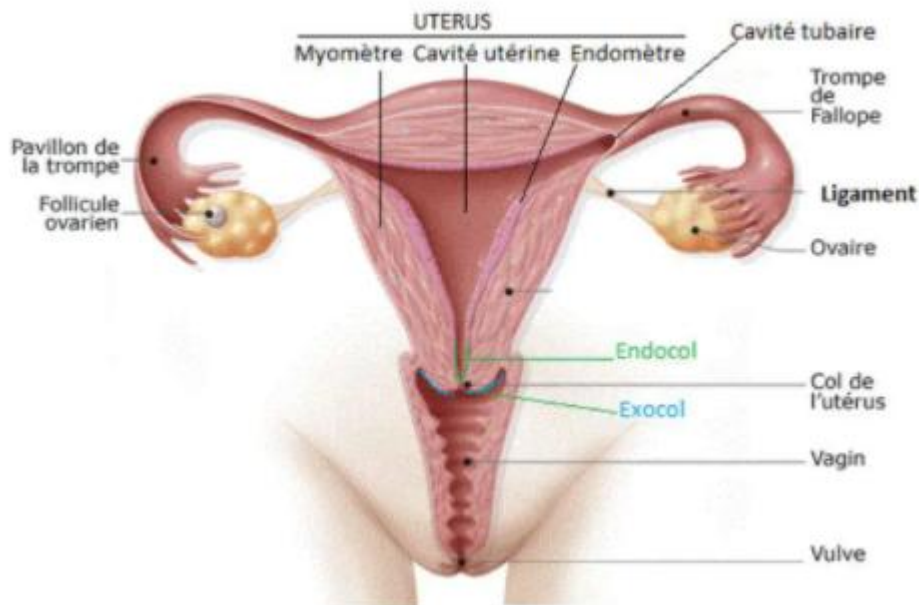


Figure 14 : Schéma de l'appareil génital féminin (35)

Les ovaires qui vont permettre la production des ovules vont également permettre la sécrétion des hormones sexuelles féminines que sont les œstrogènes et la progestérone. Ces hormones ont un rôle important pour le développement des caractères sexuels secondaires et interviennent dans le déroulement du cycle menstruel et enfin, elles ont un impact dans la reproduction, car leur sécrétion va influencer pour la nidation et le développement du placenta.

A la suite des ovaires, les trompes de Fallope ou trompes utérines relient les ovaires à l'utérus. C'est à ce niveau que la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde se fait. L'ovule est transporté par les trompes vers l'utérus grâce aux cils constituant la muqueuse tubaire. Les trompes mesurent environ 10 à 14 cm.

Ensuite l'utérus, qui est un organe creux composé d'une paroi musculaire appelée le myomètre. La cavité utérine est tapissée d'une muqueuse, qui est appelée l'endomètre. Lors de chaque cycle menstruel, une desquamation de l'endomètre constitue les règles. Et en cas de fécondation de l'ovule, celui-ci vient s'implanter dans l'endomètre pour se développer. Lors de l'accouchement des contractions importantes du myomètre pourront être constatées pour l'expulsion du nourrisson, il s'agit du travail.

Entre l'utérus et le vagin, le col utérin est composé de deux parties. Il y a l'exocol qui est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Il s'agit de la partie

inférieure du col. Et il y a l'endocol, qui correspond à la partie supérieure du col. L'endocol est tapissé par un épithélium simple qui s'invagine dans le chorion sous-jacent formant les glandes endocervicales qui permettent la production de la glaire cervicale. Cette glaire permet l'humidification de la muqueuse vaginale.

Le vagin s'étend du col utérin à la vulve, c'est l'organe de la copulation. Il s'agit d'une zone fortement érogène. Et enfin la vulve qui correspond aux organes génitaux externes de la femme, est un organe érectile (35).

b) Impact de la mucoviscidose

Chez la femme, la mucoviscidose n'entraîne pas d'infertilité, mais plutôt des complications à la procréation. En effet le canal CFTR est retrouvé au niveau du pôle apical des cellules épithéliales glandulaires de l'endocol, de l'endomètre et des trompes. Par conséquent certaines mutations du gène CFTR vont altérer la composition qualitative et quantitative de la glaire cervicale et également entraîner une altération de la capacitation des spermatozoïdes lors du passage de la cavité utérine.

Une surveillance particulière au cours de la grossesse devra être apportée à la future maman, car une baisse de la VEMS d'une moyenne de 7,3% a été constatée. Mais il faudra également surveiller le diabète, la prise de poids et tous les autres facteurs communs à toutes les grossesses (36).

F. Au niveau cutané

1. Description anatomique

La peau est l'un des organes les plus importants, en terme de taille et de poids, du corps humains avec près de 2m² de surface et 5Kg de poids. Elle va permettre d'avoir un rôle de barrière entre le milieu extérieur et notre corps.

Nous pouvons considérer la peau en deux épaisseurs. La première est constituée par l'épiderme qui représente la partie superficielle de la barrière cutanée et la deuxième épaisseur plus épaisse et interne correspondant au derme et l'hypoderme. En plus de ces deux épaisseurs nous retrouvons des annexes de la peau qui vont être évoquées plus loin (figure 15)(37).

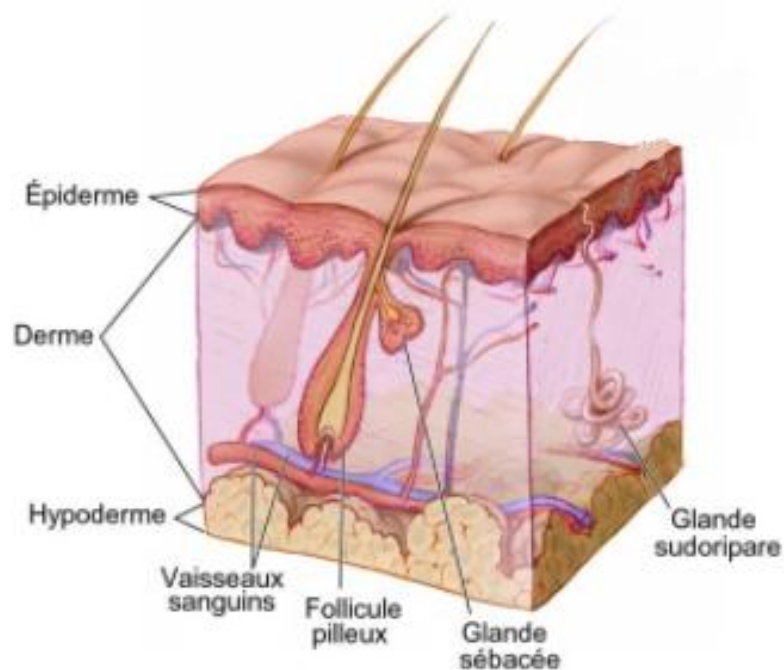


Figure 15 : Coupe transversale de la peau (38)

L'épiderme va avoir une épaisseur qui peut varier selon la situation du corps avec une épaisseur allant de 0,1 à 1 mm, sachant qu'au niveau des paupières c'est là qu'il est le plus fin avec 0,1 mm et est le plus épais au niveau des paumes de pieds. Quant à lui, le derme est environ 5 fois plus épais que l'épiderme et mesure 3 à 4 mm au niveau du dos (37).

L'épiderme se renouvelle en permanence, il s'agit d'un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique. La fonction de barrière est principalement représentée par

les kératinocytes qui représentent 80% des cellules de l'épiderme. Au cours du renouvellement de l'épiderme, les kératinocytes traversent tout l'épiderme depuis la couche basale jusqu'aux cellules cornées en environ 3 semaines. Les 4 couches étant : la couche basale, la couche spinieuse, la couche granuleuse et la couche cornée.

Le derme est lui composé de fibroblastes qui sont fixes et des cellules mobiles qui sont les cellules sanguines. Nous y retrouvons également des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline. C'est dans le derme que nous retrouvons les vaisseaux sanguins et qui s'arrêtent au niveau de la couche basale de l'épiderme. Donc l'épiderme n'est pas vascularisé. L'ensemble du derme est constitué principalement de mucopolysaccharides dont l'acide hyaluronique en fait partie (37).

L'hypoderme, qui est la partie la plus en profondeur de la peau, est constitué de graisses dont l'épaisseur pourra varier selon les individus. Cette graisse est contenue dans des lobules qui sont séparés entre eux par des fibres comme celles retrouvées dans le derme. Ces fibres vont permettre la nutrition et le maintien de l'hypoderme. Ses principales fonctions vont être de former une couche d'isolation au froid et d'amortir les chocs (37).

Les fonctions de la peau vont être le maintien de la température corporelle grâce à la sécrétion de la sueur, le rôle de barrière avec le milieu extérieur et assurer une protection face aux traumatismes mécaniques, chimiques, aux UV, aux bactéries et champignons. Mais cependant certains champignons peuvent atteindre la couche cornée et alors abimer l'intégrité de la kératine. La peau est également un organe sensoriel et est ainsi composée d'une multitude de terminaisons somesthésiques (sensibilité à la chaleur, à la douleur et au tact) (37).

Pour ce qui est des annexes de la peau, nous y retrouvons les glandes cutanées et les phanères. Parmi les glandes, il y a les glandes sébacées qui se retrouvent au niveau des poils et formant les follicules pilosébacés. Les glandes sudoripares se retrouvent elles aux niveaux des follicules pilosébacés des plis axillaires, inguinaux et inter fessiers. Ces dernières ont une sécrétion qui est opaque, grasse et alcaline. Enfin les glandes sudoripares eccrines elles ne sont pas situées aux niveaux des poils mais s'abouchent directement sur la peau de tout le corps à l'exception des organes génitaux. Le liquide produit par celles-ci est aqueux, incolore et salé et est appelé la sueur (37).

2. Impact de la mucoviscidose

L'un des impacts de la mucoviscidose se répercute au niveau de la sueur de la personne et c'est d'ailleurs l'un des tests de diagnostic de dépistage de la maladie. En effet chez ces patients, les canaux CFTR défectueux vont empêcher l'absorption normale de NaCl et ainsi entraîner une perte excessive en sel.

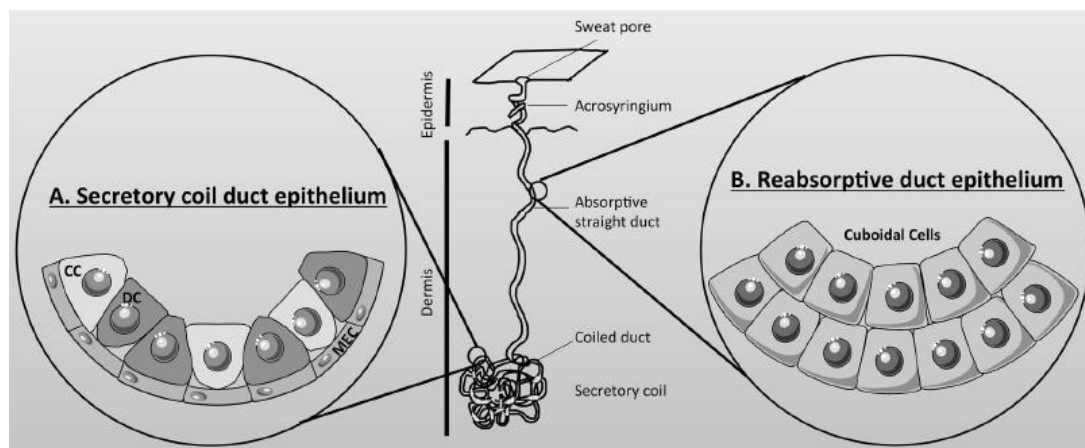


Figure 16 : Schéma d'une glande sudoripare eccrine (10)

Les glandes sudoripares eccrines au niveau de leur partie en serpentin, située plus en profondeur de la peau, se composent de 3 types cellulaires. Nous y retrouvons une couche de cellules épithéliales, avec une alternance de cellules claires, agranulaires et des cellules sombres granulaires, ainsi que des cellules myoépithéliales qui sont des cellules musculaires lisses qui se contractent pendant la sécrétion de la sueur. Les cellules épithéliales sont responsables de la sécrétion primaire de la sueur et seules les cellules claires expriment le canal CFTR (figure 16)(10).

Après la zone sécrétrice contournée, se retrouve le canal droit absorbant, qui permet la réabsorption de NaCl mais pas d'eau, qui élabore la production finale de la sueur. Cette partie est composée d'une double couche de cellules épithéliales et nous y retrouvons également le canal CFTR.

Les cellules épithéliales situées au niveau de la zone sécrétrice permettent la sécrétion de NaCl et d'eau via une stimulation à l'acétylcholine. Cette sécrétion de la sueur primitive est isotonique. Vient ensuite une réabsorption du sodium et des ions chlorures au niveau du conduit de réabsorption par le canal CFTR et le canal sodique (Figure 17).

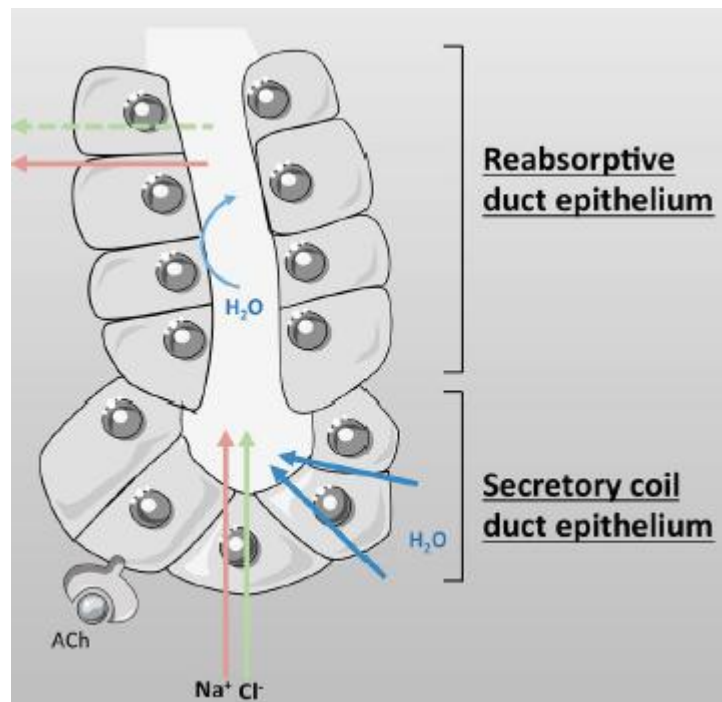


Figure 17 : Transport ionique au niveau de la glande sudoripare eccrine (10)

Les cellules épithéliales du canal de réabsorption possèdent des canaux CFTR sur les membranes apicales et basolatérales. Ainsi chez le patient sain, le sodium et le chlore peuvent circuler via le travail conjoint des canaux CFTR et ENaC, le sodium est évacué dans le liquide interstitiel au niveau de la membrane basolatérale par une pompe Na⁺/K⁺ ATPase qui produit un courant transépithélial qui favorise ainsi l'absorption des ions chlorures (figure 18).

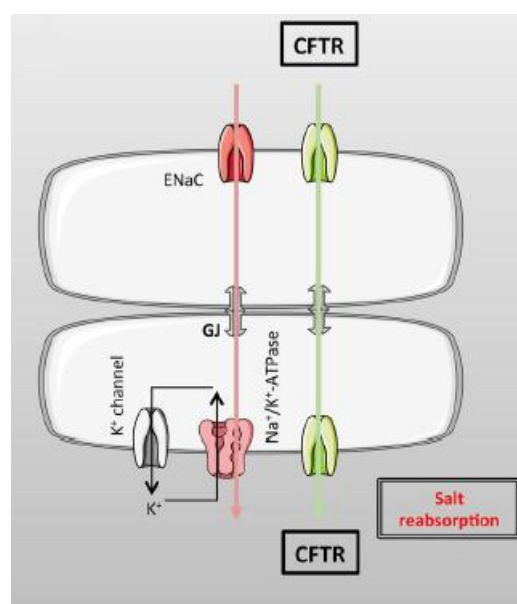


Figure 18 : Mécanisme de réabsorption (10)

Par conséquent, chez le patient atteint de mucoviscidose, la protéine CFTR non fonctionnelle entraîne un défaut de la réabsorption des chlorures et du sodium et provoque une sécrétion de sueur avec des concentrations élevées de chlorures. Lors de grosses chaleurs, entraînant la perte d'une quantité importante de sueur, ces patients-là perdent beaucoup de sels ce qui favorise la déshydratation.

Pour résumer, le patient atteint de la mucoviscidose présente de nombreuses complications dues aux diverses localisations des canaux CFTR dans le corps humain (figure 19). Toutes ces complications seront à surveiller et possiblement à traiter pour certaines pour en limiter les effets.

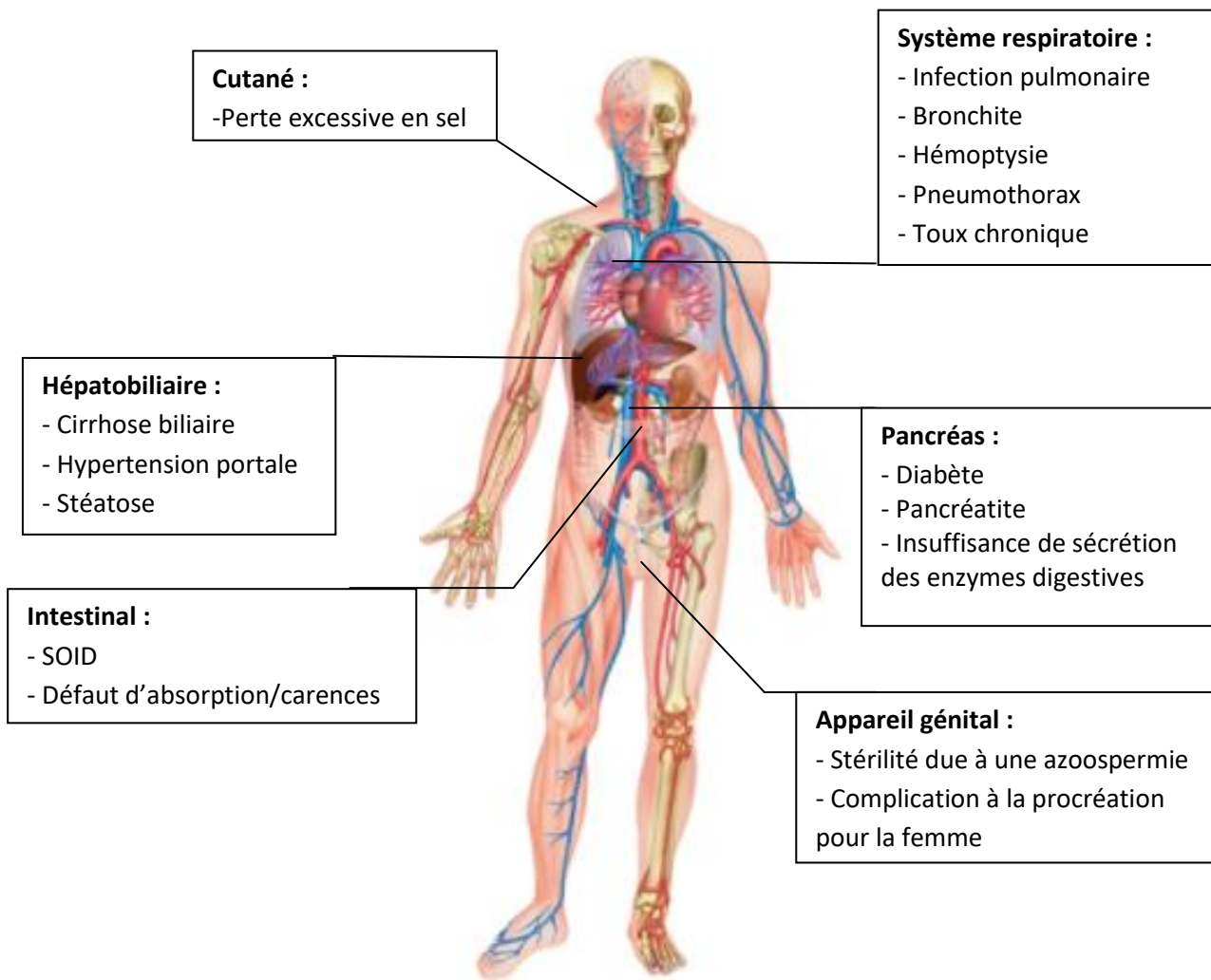


Figure 19 : Schéma récapitulatif des atteintes de la mucoviscidose (39)

III. Diagnostic

Il est important de dépister la maladie le plus tôt possible afin de mettre en place une prise en charge adaptée et nécessaire pour cette maladie rare. Lorsqu'un membre du couple sait être porteur de la maladie, son partenaire est invité à réaliser un conseil génétique.

Donc dans cette démarche, le dépistage généralisé a été mis en place à partir de 2002 (circulaire DHOS OPRC/2001 n° 502, 22 octobre 2001) en France, bien que quelques régions de l'ouest l'aient déjà mis en place avant. Comme il s'agit d'une étude génétique, il faut préalablement recueillir le consentement de la famille spécifique au génotype CFTR.

A. Pré-natal

Ce dépistage n'est réalisé que dans certaines situations et n'est donc pas un test systématique lors de la grossesse. Cela s'explique par le fait que ce ne soit pas un geste anodin.

Ce test consiste en la réalisation d'un prélèvement des villosités chorales à partir de 12 semaines d'aménorrhée afin de rechercher des anomalies génétiques, ou par amniocentèse à partir de 15 semaines d'aménorrhée pour doser les isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique (40).

Dans environ 1% des cas, ce geste peut entraîner une fausse couche survenant dans la semaine qui suit le geste médical.

Il sera proposé aux femmes qui ont déjà eu un conseil génétique et chez celles pour qui une anomalie à l'échographie a été détectée tel qu'un intestin hyperéchogène ou un aspect de péritonite méconiale. Mais également aux parents hétérozygotes qui se savent porteurs d'une mutation sur le gène CFTR ou bien même à ceux ayant déjà eu un enfant atteint de la mucoviscidose (40).

B. Néonatal

Pour qu'une maladie soit éligible au programme de dépistage elle doit répondre à certains critères :

- « *que la maladie soit un problème de santé publique, en termes de fréquence et de gravité ;*
- *que la maladie soit identifiable à un stade latent ou précoce ;*
- *qu'il existe un test simple, fiable et bien accepté par la population ;*
- *qu'il existe une possibilité thérapeutique curative pour la maladie ;*
- *que la stratégie de dépistage ait fait la preuve de son efficacité ;*
- *que le rapport coût/efficacité du programme de dépistage soit « acceptable » pour la collectivité ;*
- *que le dépistage soit organisé et correctement doté en ressources matérielles et humaines. » (40).*

Nous pouvons donc constater que la mucoviscidose ne répond pas en tout point avec les critères d'éligibilité. Mais pour autant la qualité de la prise en charge s'est grandement améliorée et la qualité de vie des patients également, c'est pourquoi elle bénéficie d'un dépistage généralisé. Ce n'est qu'à partir de 2002 que le dépistage systématique de la mucoviscidose a été ajouté au test de Guthrie.

Le dépistage consiste à recueillir du sang au niveau du talon, il est réalisé au troisième jour de vie. Le sang prélevé permet ainsi le dosage d'une enzyme fabriquée par le pancréas qui est la trypsine immunoréactive (TIR). C'est une enzyme pancréatique dont l'élévation dans le sang en cas de mucoviscidose a été mise en évidence dès 1979. Il faut cependant garder à l'esprit qu'une augmentation de la TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose et peut être due à une obstruction temporaire des canaux pancréatiques. Mais en présence d'une valeur anormale nous rechercherons la présence d'une ou des mutations du gène CFTR (40).

En cas de valeur strictement supérieure au seuil d'alerte qui a été fixé à 55 µg/L, le prélèvement est alors envoyé dans un laboratoire interrégional de biologie moléculaire accrédité pour réaliser l'étude génétique. L'étude génétique réalisée porte alors sur trente mutations. En pratique, cette étude sur les trente mutations couvre environ 85 à 90 % des

allèles mutés chez les patients. L'identification d'une ou de deux mutations conduit le nouveau-né et sa famille au CRCM pour un test de confirmation qui est le test à la sueur (TS) (41).

Le TS reste donc un élément majeur pour permettre le diagnostic de la mucoviscidose, surtout quand la génétique ne parvient pas à certifier le diagnostic. Ce test est réalisé selon la technique de Gibson et Cooke, méthode de référence, qui se déroule en trois étapes :

- Stimulation de la sudation : la sueur est obtenue après iontophorèse (procédé permettant la pénétration de molécules chargées positivement ou négativement dans des cellules ou des tissus sous l'effet d'un courant électrique direct ou alternatif) à la pilocarpine (42).
- Recueil de la sueur : à l'aide d'un papier filtre, d'un tube capillaire ou d'un patch. Pour que le test soit fiable, le poids minimal de l'échantillon recueilli doit être de 100 mg.
- Dosage des ions chlorures dans la sueur.

C. Facteurs de risques

Il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique récessive, il faudra donc que les deux parents en soient porteurs pour qu'il y ait un risque que l'enfant naisse avec la maladie. Nous pouvons être porteur de la mucoviscidose, c'est-à-dire que nous portons la modification du gène mais sans être malade. Lorsque les deux parents sont porteurs de la mutation du gène, le risque est alors de :

- 3 risques sur 4 (75%) que votre bébé ne souffre pas de mucoviscidose
- 1 risque sur 2 (50%) que votre enfant ne souffre pas de mucoviscidose mais sera porteur de la mutation
- 1 risque sur 4 (25%) que votre enfant souffre de mucoviscidose
- 1 risque sur 4 (25%) que votre enfant ne souffre pas de mucoviscidose et ne soit pas porteur (43).

D. Suivi du patient

L'objectif du suivi du patient va être de prévenir et surtout de réagir le plus précocement possible en cas d'aggravation. A ce premier objectif, vont s'ajouter l'évaluation de la tolérance, de l'efficacité et l'observance des traitements qui lui sont prescrits.

Pour ce suivi, un ensemble de professionnels vont s'organiser et travailler en réseau si besoin pour permettre ce suivi le plus efficace possible pour le patient.

Ainsi dès son plus jeune âge, des visites dans les CRCM auront lieu tous les mois jusqu'au 6 mois du patient, avant de passer à tous les 2 mois jusqu'au 1 an. Par la suite un minimum de 4 visites par an sera mis en place et adapté en fonction de l'état de santé.

Lors de ces visites sera évalué l'état général du patient, son état nutritionnel, son état respiratoire avec une mesure de sa saturation artérielle en oxygène, ainsi que toute manifestations potentielles chez les personnes atteintes de la mucoviscidose.

Le patient devra réaliser à chacun de ses passages un test de spirométrie, afin de suivre ses paramètres ventilatoires notamment son VEMS (volume expiratoire maximal par seconde et/ou son DPE (débit de pointe expiratoire), ainsi qu'un ECBC (examen cytobactériologique des crachats) (44)(figure 20).



Figure 20 : Réalisation d'un test de spirométrie (45)

A chaque visite au CRCM, le kinésithérapeute du centre évaluera l'état respiratoire et musculo-squelettique ainsi que l'activité physique pratiquée par le patient.

Au moins une fois par an, le patient devra consulter un diététicien, pour ainsi vérifier l'état nutritionnel et le dosage adapté des suppléments nutritionnels. Il y aura également un rendez-vous avec un psychologue.

PARTIE II : LES TRAITEMENTS DE LA MUCOVISCIDOSE

Actuellement la prise en charge de la mucoviscidose est symptomatique. Nous ne soignons donc pas la maladie, mais nous essayons d'améliorer au mieux la qualité de vie du patient avec sa maladie et qu'il puisse avoir une vie sociale, professionnelle et personnelle la plus normale possible.

I. Prise en charge respiratoire

Les symptômes cliniques de la mucoviscidose sont nombreux, mais les manifestations respiratoires sont les plus représentées et surviennent généralement très tôt dans la vie des patients. Souvent ce sont ces manifestations respiratoires qui vont conditionner la morbidité et la mortalité. Les patients atteints de cette maladie vont voir la maladie combiner dilatation des bronches et une infection bronchique respiratoire chronique à *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, puis à *Pseudomonas aeruginosa* qu'ils verront évoluer par poussées vers une insuffisance respiratoire.

A. La kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est une étape indispensable dans la prise en charge globale du patient atteint de mucoviscidose. Celle-ci pourra varier suivant si nous nous trouvons en période de surinfection ou non.

Lors des périodes de surinfections nous allons chercher à limiter au maximum la stase bronchique et donc l'encombrement. Sinon en dehors de ces périodes, les objectifs sont l'amélioration de la ventilation, des échanges gazeux et une diminution de l'obstruction bronchique.

Une ancienne manipulation consistait en l'élimination des sécrétions par l'utilisation de la gravité, nous appelons cette méthode le drainage postural. Mais cette méthode n'est plus validée selon les conférences de consensus (32).

Ainsi le kinésithérapeute va permettre l'éducation thérapeutique du patient en lui apprenant des techniques de désencombrements comme des exercices à débit inspiratoire

contrôlé, l'expiration lente, totale, glotte ouverte ainsi que le drainage autogène, l'augmentation du flux expiratoire et la toux.

Le kinésithérapeute va pouvoir s'aider d'aides instrumentales comme :

- L'aérosolthérapie qui va ainsi permettre selon l'indication soit de fluidifier le mucus, de dilater les bronches ou bien même l'administration d'un antibiotique. Cette technique est utilisée chez tous les patients atteints de cette maladie, mais la question porte sur le moment où l'utiliser par rapport à la séance de kinésithérapeute. Car faire de l'aérosolthérapie permet d'améliorer le drainage via l'utilisation de fluidifiant et de bronchodilatateur, ou bien après la séance de kinésithérapeute pour une meilleure pénétration et diffusion des particules comme un antibiotique.
- La spirométrie incitative qui va permettre d'améliorer le drainage. La spirométrie incitative est une technique de physiothérapie respiratoire qui vise à encourager le patient à effectuer des mouvements inspiratoires avec une capacité maximale. A cette fin, nous utilisons un appareil (spiromètre incitatif) qui donne au patient un feed-back visuel lié au débit et/ou au volume. Cela permettra ainsi de prévenir l'atélectasie qui correspond à la rétractation des alvéoles pulmonaires (46)(figure 21).

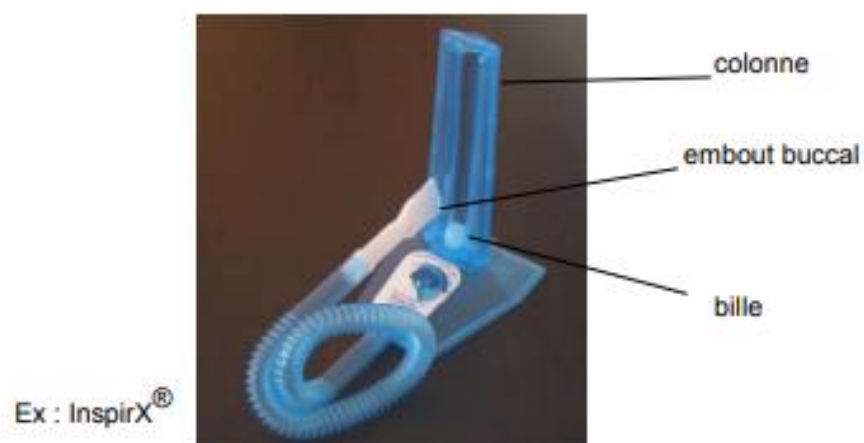


Figure 21 : Spiromètre incitatif (46)

- Les PEP systèmes, autrement dit les pressions expiratoires positives, permettent d'éviter les collapsus bronchiques et entraînent une augmentation du temps expiratoire et du volume de réserve expiratoire. La PEP consiste à respirer contre une résistance expiratoire qui est disposée au niveau de la bouche ou bien du nez. Le patient doit expirer l'air contre la résistance afin de réussir à faire sortir l'air inspiré précédemment. Pour fonctionner, la pression alvéolaire doit donc être supérieure à la pression buccale (47).
- L'aspiration des fosses nasales est une autre possibilité qui est bien efficace, cependant il faut faire attention à l'aspiration pharyngée qui peut provoquer des régurgitations, des traumatismes locaux ou des bradycardies réflexes (32).

Ces aides peuvent donc venir compléter le travail du kinésithérapeute et ainsi agir par synergie et entraîner une amélioration de la mécanique respiratoire, ainsi que la ventilation périphérique et enfin d'améliorer l'expectoration. Mais chacune des techniques doit être adaptée au patient, à son niveau de compréhension et de réalisation.

B. Aérosolthérapie

L'aérosolthérapie permet d'administrer des médicaments sous forme d'aérosols directement au niveau des voies respiratoires. Dans les aérosols, nous retrouvons soit des liquides ou des solides comme des poudres de taille et diamètre variés.

L'efficacité va dépendre de certains paramètres comme l'anatomie des voies respiratoires, car en cas d'obstruction de celles-ci le dépôt ne sera pas uniforme. Les conditions d'inhalation entrent également en compte, car en cas d'inspiration rapide les particules vont plus avoir tendance à se déposer dans les voies respiratoires hautes, alors qu'avec une inspiration lente et profonde les particules vont se déposer dans les voies respiratoires basses. Et enfin l'efficacité va pouvoir dépendre des propriétés physiques comme le type de générateur utilisé ou bien la composition de l'aérosol (48).

1. Les différents types d'aérosols

Il existe différents types de générateurs d'aérosols et nous en dénombrons trois grands types : les aérosols doseurs de liquides avec gaz propulseurs, les inhalateurs de poudre sèche (IPS) et les nébuliseurs.

a) Aérosols doseurs de liquide pressurisés

Les aérosols doseurs de liquides pressurisés (pMDI) fonctionnent à l'aide d'un gaz propulseur. Ils se composent d'une valve doseuse, d'un réservoir contenant le médicament, d'un système d'activation avec un orifice de sortie et une canule. La formulation comprend généralement le principe actif, un ou plusieurs gaz propulseurs et, dans la plupart des cas, un excipient (49)(figure 22).

Pour inhaler le médicament, le patient porte l'aérosol à sa bouche et prend une inspiration profonde tout en appuyant sur le haut du réservoir pour libérer la dose. Certains aérosols doseurs sont auto déclenchés, pour se faire, il se compose d'un petit levier sur la partie supérieure qu'il faut redresser pour permettre la libération de la dose durant la phase inspiratoire, c'est le cas du système Autohaler (49).

Les gaz propulseurs majoritairement utilisés sont des hydrofluoroalcanes considérés comme plus écologiques qu'anciennement les chlorofluorocarbones (49).

L'avantage de ce système c'est qu'il est peu encombrant mais nécessite cependant une bonne coordination main/bouche pour être bien pris et efficace. Un second inconvénient est qu'il ne dispose pas de compteur de doses.



Figure 22 : Aérosol doseur de liquide pressurisés (50)

b) Inhalateurs de poudre sèche

Aujourd'hui la plupart des IPS sont des systèmes dit « passifs » c'est-à-dire il y a besoin du débit inspiratoire du patient pour pouvoir disperser la poudre à inhaler. Beaucoup d'IPS utilisent des capsules/gélules pour stocker la poudre médicamenteuse. Le dispositif doit donc permettre de libérer la poudre contenue dedans pour qu'elle puisse atteindre le système respiratoire du patient lors de son inspiration (51)(figure 23).



Figure 23 : Exemple IPS : Spiriva 18 mcg (52)

c) Les nébuliseurs

Les nébuliseurs, eux fonctionnent en transformant une solution en une suspension de particules chargées du médicament pour leur permettre d'atteindre le système respiratoire. Il existe trois types de nébuliseurs qui sont les pneumatiques, les ultrasoniques et les nébuliseurs à tamis. Lors de la dispensation d'un nébuliseur, ce qui va être pris en compte est sa facilité d'utilisation, la durée de nébulisation prévue, le débit de sortie, la taille des particules, la dose émise et les possibilités d'entretien. Pour ce qui est de la zone à traiter visée par le nébuliseur, ce sont les propriétés aérodynamiques des particules émises qui sont caractérisées par le MMAD (diamètre aérodynamique massique médian) et la fraction de fines particules qui vont la déterminer (51).

(1) Nébuliseurs pneumatiques

Les nébuliseurs pneumatiques sont les modèles qui existent depuis le plus longtemps actuellement, et ils sont composés de deux parties qui sont le compresseur et le nébuliseur. Ils vont fonctionner selon la Loi de Bernoulli. A l'aide du compresseur, l'air va être transformé en flux gazeux. Ce flux va entraîner le liquide qui est contenu dans le collecteur et générer différentes tailles de particules jusqu'à un niveau différent au sein de l'arbre respiratoire en fonction de la taille des particules. Nous pouvons distinguer trois types de nébuliseurs pneumatiques différents. Le nébuliseur pneumatique à débit constant est simple d'utilisation mais entraîne une grande perte de produit pendant la phase expiratoire. Nous disposons du nébuliseur à effet venturi, une entrée d'air au niveau du collecteur permet d'augmenter le débit médicamenteux pendant la phase inspiratoire et va permettre surtout comparé au pneumatique à débit constant de réduire les pertes lors de l'expiration et de diminuer la durée de nébulisation. Pour terminer sur les nébuliseurs, le dernier type est le dosimétrique qui lui va interrompre le débit médicamenteux durant la phase expiratoire, ce qui va avoir pour incidence d'augmenter la durée de la nébulisation (51)(figure 24).



Figure 24 : Exemple de nébuliseur pneumatique (53)

(2) Nébuliseurs ultrasoniques

Les nébuliseurs ultrasoniques sont composés d'un cristal de quartz piézo-électrique qui transforme une énergie électrique en une énergie mécanique via une vibration à haute fréquence de ce cristal. Certains de ces dispositifs sont équipés de ventilateurs qui vont

propulser les particules les plus fines vers le patient. Avec ce système ne pourront pas être utilisés les produits présentant une viscosité élevée ou une tension de surface forte (figure25).

Ils ont l'avantage d'être plus silencieux que les nébuliseurs pneumatiques, mais ils peuvent dégrader certains médicaments thermosensibles car ils peuvent entraîner une élévation de la température de la solution.



Figure 25 : Exemple de nébuliseur ultrasonique (54)

(3) Nébuliseurs à tamis

Pour ce qui est du nébuliseur à tamis, il en existe de deux types soit à tamis statique ou tamis vibrant.

Dans le nébuliseur à tamis statique nous retrouvons un quartz qui va faire vibrer la solution médicamenteuse et qui va alors passer à travers la membrane, ce qui formera alors des gouttelettes qui seront inhalées par le patient.

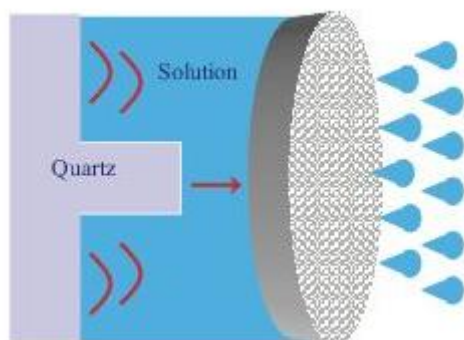


Figure 26 : Schéma nébuliseur à tamis statique (51)

Le nébuliseur à tamis vibrant est permis par la mise en vibration de la membrane par un quartz et la solution médicamenteuse est placée en contact direct de la membrane vibrante ce qui va conduire à la formation de gouttelettes aspirées par un système de micro-aspiration (51)(figure 26).

La prise en charge de patients par aérosols va donc permettre à la fois de compléter le travail effectué par le kinésithérapeute mais également permettre de traiter le patient. L'utilisation des aérosols est de plus en plus fréquente pour l'administration des antibiotiques, des corticoïdes dans la prévention et l'éradication des bactéries. Seront également utilisés avec les aérosols des mucolytiques, des bronchodilatateurs et des corticoïdes.

2. Mucolytiques

Les mucolytiques sont des médicaments qui vont permettre de fluidifier les sécrétions et ainsi permettre de faciliter l'élimination du mucus. Parmi cette classe de médicaments nous allons pouvoir la séparer selon le type de mucolytique.

a) *Sérum salé hypertonique*

Le sérum salé hypertonique a été l'un des premiers traitements utilisés, dans un premier temps ce fut de l'isotonique avant de passer à de l'hypertonique (55).

Il en ressort des différentes études que le sérum salé hypertonique va permettre d'augmenter la clairance mucociliaire et donc d'améliorer la fonction respiratoire, mais que ça reste moins efficace que le Pulmozyme® (cf partie b). Le sérum salé hypertonique par son

action osmotique va attirer l'eau dans la lumière bronchique, ce qui va permettre l'hydratation du mucus et ainsi favoriser la clairance (56).

Il existe différents produits commercialisés comme le MUCOCLEAR 6%® et le SALITOL 7%®, que nous retrouvons tous les deux sous forme de dosettes. Mais ce dernier le SALITOL 7%® a été supprimé le 30/05/2018. Le MUCOCLEAR 6%® ne dispose d'aucun remboursement et est donc à prix libre (57).

En règle générale le médecin préconise l'utilisation d'un prétraitement par broncho-dilatateur β 2-mimétique afin d'améliorer la tolérance du MUCOCLEAR 6%®. Le MUCOCLEAR 6%® est utilisé surtout en cas d'échec ou d'intolérance avec le Pulmozyme® pour permettre le désencombrement bronchique. Il va être indiqué pour les patients atteints de la mucoviscidose étant âgés de plus de 6 ans et dont le VEMS est $\geq 40\%$ de la valeur théorique (58).

Au niveau de la prescription, Le MUCOCLEAR 6%® doit avoir une prescription initiale réalisée par un médecin appartenant au Centre de Ressources et Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et faire l'objet d'une réévaluation du traitement au bout de 3 mois puis de 6 mois et 1 ans. Par la suite la première séance de nébulisation doit avoir lieu à l'hôpital afin d'y évaluer la tolérance au traitement (58).

b) La désoxyribonucléase recombinante humaine (RhDNase)

La désoxyribonucléase recombinante humaine a été mise sur le marché en France en 1994, le nom de la spécialité est le Pulmozyme® (figure 27). Mais ce n'est qu'en 2001 que le Pulmozyme® a obtenu son AMM pour être utilisé par nébuliseur. Le Pulmozyme® est ainsi le premier médicament spécifique de la mucoviscidose à avoir été mis sur le marché. Actuellement son taux de remboursement est de 30% et le prix de la boîte de 30 ampoules est de 787.66€. Il appartient à la liste I, est soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle et son renouvellement n'est pas restreint (59)(figure 27).

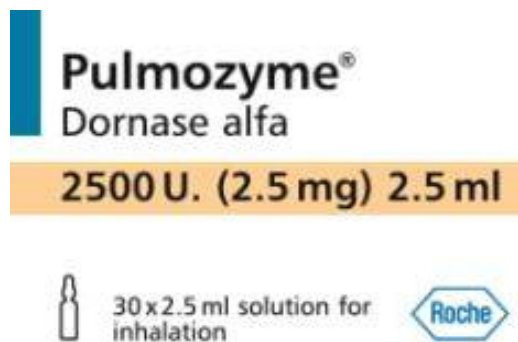


Figure 27 : Boîte de Pulmozyme

La première étude qui a été réalisée s'est portée sur près de 1 000 patients, randomisée six mois en double aveugle et dix-huit mois en ouvert. Elle a ainsi permis de mettre en avant que la RhDNase améliorait le VEMS et diminuait le nombre d'infections et d'hospitalisations chez les patients de plus de 5 ans ayant une CVF > 40 % de la valeur théorique. Le Pulmozyme® se montre efficace dès les premières semaines, mais persiste de façon moindre à long terme. Des études plus récentes ont confirmé, chez les enfants ayant une atteinte modérée, les bénéfices d'un traitement prolongé pendant un ou deux ans sont encore plus nets sur la stabilisation de la fonction respiratoire ainsi que sur la réduction du risque d'exacerbation infectieuse (60).

Le Pulmozyme® est destiné aux personnes atteintes de la mucoviscidose dont la CVF est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue et âgées de plus de 5 ans. La posologie classique est de 1 ampoule en nébulisation par jour mais peut être augmentée à une ampoule deux fois par jour chez les personnes de plus de 21 ans. Afin de garantir son effet, le traitement doit être administré chaque jour et pour se faire il faut mettre le contenu de l'ampoule dans un système nébuliseur sans le diluer ou le mélanger à d'autres médicaments. La conservation du produit se fera au réfrigérateur entre +2°C et +8°C, mais il est possible d'utiliser une ampoule qui sera restée jusqu'à 24h dehors à une température maximale de +30°C (59).

Le Pulmozyme® ne peut pas s'utiliser avec un nébuliseur ultrasonique car la chaleur induite par les ultrasons provoque une dégradation du produit. Il peut donc être utilisé avec un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant. Les effets indésirables du Pulmozyme® sont une raucité de la voix, une laryngite ou une pharyngite qui disparaissent en général assez rapidement au bout de 2 à 3 semaines de traitement.

La désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique et semblable à l'enzyme humaine endogène qui permet d'hydrolyser l'ADN extracellulaire. Il a été montré que la concentration en ADN extracellulaire était très élevée dans les sécrétions purulentes, et que in vitro le Pulmozyme® hydrolyse l'ADN du mucus et permet de réduire la viscosité des expectorations chez les patients atteints de la mucoviscidose (59).

3. Bronchodilatateurs

Parmi les bronchodilatateurs, nous retrouvons les β_2 agonistes de courte durée d'action et les β_2 de longue durée d'action. Les principaux effets indésirables des bronchodilatateurs par voie inhalée sont des tremblements des extrémités, des palpitations et de la tachycardie sinusale. Ces molécules ont une action agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques au niveau bronchique, utérin et vasculaire voire cardiaque.

a) B2 mimétiques de courte durée d'action

Les récepteurs β_2 sont largement représentés au niveau des cellules musculaires bronchiques et la fixation de molécules β_2 agoniste entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique. Les principales molécules représentatives de cette classe sont le Salbutamol et la Terbutaline. Elles ont des délais d'action de l'ordre de 1 à 3 min et vont avoir une durée d'action de 4 à 6 heures sur les muscles lisses bronchiques. Ainsi cette bronchodilatation entraîne une amélioration de la VEMS et une amélioration de la capacité inspiratoire (61,62).

Ils peuvent être utilisés en aérosol-doseur ou pour les cas d'asthme aigu grave par nébuliseur.

b) B2 mimétiques de longue durée d'action

Les β_2 mimétiques d'action longue se distinguent des courtes durées d'action par une chaîne latérale qui leur augmente leur lipophilie et leur permet de rester couplés au récepteur plus longtemps, soit environ 12 heures contre 3 à 6 heures pour les autres. Ainsi leur utilisation peut se restreindre à une prise matin et soir (62).

Leur utilisation au long court est concomitante à l'utilisation de corticoïdes inhalés, dans le but de traiter la composante inflammatoire qui à terme provoque une diminution du nombre de récepteurs β_2 fonctionnels.

Comme exemples de molécules, nous pouvons citer le Formotérol, Salmétérol et Indacatérol qui est celui avec la durée d'action la plus longue avec 24 heures.

4. Corticoïdes

Les corticoïdes possèdent une activité anti-inflammatoire et c'est dans ce but-là qu'ils sont utilisés comme traitement de la mucoviscidose. Les corticoïdes vont permettre de diminuer l'afflux des leucocytes au niveau inflammatoire. Les formes les plus utilisées vont être les aérosols doseurs et les inhalateurs de poudre sèche. Il sera important de leur montrer le fonctionnement des dispositifs lors de la dispensation à l'officine afin qu'ils soient correctement utilisés et que les bénéfices attendus ne soient pas amoindris par un mésusage. De même, il faudra penser à rappeler de se rincer la bouche après utilisation pour prévenir la survenue au long terme de candidose buccale (figure 28).

Parmi les avantages de cette voie d'administration pour les corticoïdes, nous retrouvons le fait que les effets indésirables sont diminués et sont locaux. Il sera alors possible d'observer une irritation faciale en cas d'utilisation de masque, des candidoses oro-pharyngées et des gênes pharyngées à type de toux et de dysphonie. Cependant cette voie sera moins efficace que la voie orale en terme de pénétration des produits (63).

	Nom de spécialité en fonction du dispositif		
Molécule	Nébuliseur	Aérosol doseur	Inhalateur de poudre sèche
<u>Béclamétasone</u>	BECLOSPIN®	BECLOJET®, BECLOSPRAY®, BECONASE®, BECOTIDE®, FORMODUAL®, QVAR®	ASMABEC®, BEMEDREX®, FORMODUAL NEXTHALER®, MIFLASONE®
<u>Budésonide</u>	PULMICORT®		MIFLONIL®, NOVOPULMON®, PULMICORT TURBUHALER®
<u>Mométasone</u>			ASMANEX®
<u>Fluticasone</u>		FLIXOTIDE DISKUS®	FLIXOTIDE®
<u>Ciclésone</u>		ALVESCO®	

Figure 28 : Tableau des spécialités pour corticoïdes inhalés

C. Antibiotiques

L'un des grands avantages à administrer les antibiotiques par voie inhalée va être de pouvoir agir directement sur le site de l'infection et ainsi obtenir des concentrations inhibitrices dix fois supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe et, par là même occasion, supprimer ou diminuer les effets toxiques médicamenteux de la voie intraveineuse (49).

Les indications dans la mucoviscidose sont le traitement après primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* pour empêcher ou retarder le passage à l'infection chronique et le traitement de fond de l'infection chronique elle-même.

Nous retrouvons différents antibiotiques comme la forme nébulisation de la Colimycine® qui a l'AMM dans la mucoviscidose depuis 2007. La Colimycine® a pour principe

actif la colistine qui est un polypeptide de la famille des polymyxines ayant très peu de résistance au *Pseudomonas aeruginosa*. Son efficacité sous forme aérosol a été démontrée en 1987 sur l'évolution du VEMS et également sur la diminution du portage de souche multirésistante de *Pseudomonas aeruginosa* dans le traitement de fond des colonisations chroniques. L'efficacité de la Colimycine® a également été démontrée dans la prévention de la colonisation chronique après primo-infection (63,65).

Nous retrouvons comme autre antibiotique la Tobramycine (Tobi®) dont l'efficacité par voie inhalée à fortes doses a été démontrée en double aveugle chez des patients atteints de mucoviscidose ayant une colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. L'efficacité de la Tobramycine s'est appuyée sur l'évaluation de la fonction respiratoire, du nombre d'hospitalisations ainsi que le nombre de cures antibiotiques et la densité bactérienne dans les examens cyto bactériologiques des crachats (ECBC). Il existe également la forme Tobipodhaler qui a été mise sur le marché en 2011 et qui permet de mettre l'antibiotique sous forme de poudre sèche (67,68).

Enfin il y a également la vancomycine qui appartient à la famille des glycopeptides (69).

II. Prise en charge nutritionnelle et digestive

A. Alimentation quotidienne

1. Les apports

Les apports énergétiques chez l'enfant atteint de la mucoviscidose sont 120 à 150% supérieurs à l'enfant sain, à adapter en fonction du sexe, de l'âge et de l'état nutritionnel. Selon les recommandations de la société française de pédiatrie l'alimentation doit être hypercalorique et normolipidique. Y seront ajoutés des extraits pancréatiques gastrorésistants, des vitamines liposolubles et des minéraux (70).

Un apport en sodium sera nécessaire, qui pourra être encore augmenté en cas de perte liquidienne à types de diarrhées ou de fièvre importante. La dose en sodium à apporter varie en fonction de l'âge.

Nous ferons attention à ne pas avoir trop de glucides dans l'alimentation pour prévenir du risque de survenue de diabète chez le patient atteint de la mucoviscidose qui est plus à risque d'en développer.

Un apport via les compléments alimentaires hypercaloriques et normolipidiques sera mis en place lorsque l'état nutritionnel se dégrade.

2. Les carences

La protéine CFTR ne fonctionnant pas normalement va entraîner une hyperviscosité des sécrétions pancréatiques qui vont être responsables de l'obstruction des canaux pancréatiques et secondairement responsables de la destruction des acini par auto-digestion.

Ainsi les insuffisances de sécrétions en lipase, trypsine et chymotrypsine vont provoquer un syndrome de malabsorption des graisses et des protéines qui auront donc des conséquences sur l'état nutritionnel du patient et provoqueront des carences en vitamines liposolubles A, D, E et K mais également en acides gras dits essentiels. Les carences concernent principalement les vitamines liposolubles car leur absorption par l'intestin grêle est plus complexe et nécessite l'action des sels biliaires. Les vitamines A et E, qui sont des facteurs antioxydants, vont être impliquées dans la trophicité des muqueuses mais

également au niveau de l'immunité cellulaire. La vitamine D est impliquée dans l'ostéopénie et la vitamine K a un rôle dans la coagulation et dans le métabolisme osseux (70).

C'est pourquoi chez les patients atteints de la mucoviscidose il est courant de les voir sous suppléments vitaminiques afin de faire face aux carences.

B. L'insuffisance pancréatique exocrine

Selon les chiffres, il est estimé que 80% des enfants qui naissent atteints de la mucoviscidose souffrent d'une insuffisance pancréatique exocrine. Cependant l'insuffisance pancréatique exocrine s'observe cliniquement que lorsque plus de 90% du pancréas est déjà détruit. Nous parlerons d'atteinte pancréatique lorsque qu'il y aura une altération de la production par les cellules acineuses et une obstruction ductale.

Ce diagnostic d'insuffisance pancréatique est posé après la mesure de la stéatorrhée, qui correspond à une présence élevée de graisses dans les selles. L'organisme fait donc face à un défaut d'absorption des lipides mais pas que : il y a aussi un défaut d'absorption des glucides et des protéines.

C. Les cas de dénutrition

Il a été défini selon l'âge des barèmes pour définir s'il y a ou non une dénutrition. Chez les enfants de moins de 5 ans si l'index poids/taille est inférieur à 85% du poids idéal/taille ou bien si une perte de poids sur plus de deux mois est constatée ou encore une stagnation pondérale de plus de trois mois alors il est estimé que le patient présente un défaut de nutrition.

Entre 5 ans et 18 ans ce sont les mêmes critères, à la différence que la stagnation pondérale doit être de 6 mois.

Si l'un de ces critères est présent chez le patient, pourra alors être mise en place une aide à l'alimentation après qu'ait été réalisé un bilan médical. Cette alimentation peut également être mise par voie nasogastrique ou par gastrostomie.

III. Prise en charge pluridisciplinaire

A. CRCM ou centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

Les CRCM ont été créés en France en 2002 afin de coordonner les soins des patients pour cette pathologie qui touche différents organes et qui nécessite donc une approche pluridisciplinaire. Nous ne retrouvons pas moins de 45 centres à travers la France et parmi eux deux sont des centres de référence et il s'agit de Nantes et de Lyon. Nous les qualifions ainsi de CRMR, c'est-à-dire Centres de Référence Maladies Rares, et ils ont pour objectif d'optimiser la prise en charge de la maladie sur le territoire Français.

Les CRCM sont situés en milieu hospitalier, et possèdent différentes missions telles que (71) :

- La confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés
- Définir la stratégie thérapeutique à appliquer au cas par cas
- La coordination des soins
- La recherche,
- Mise en place d'une démarche d'évaluation

Les CRCM ont donc pour objectifs d'améliorer la qualité et l'espérance de vies des personnes touchées par la mucoviscidose.

Face à la complexité de la maladie et d'un tel niveau de soin qu'elle impose, la consultation pluridisciplinaire s'est montrée inévitable.

1. Infirmière coordinatrice

Comme son nom l'indique, son rôle va être de coordonner les soins à l'hôpital et à domicile, pour permettre de guider la famille et l'enfant au cours des traitements, et ainsi permettre d'acquérir les compétences dans les soins pour une plus grande autonomie (ce qui va répondre en partie à la définition de l'éducation thérapeutique). Elle fera passer l'information en milieu scolaire et extrascolaire.

2. Kinésithérapeute

C'est un acteur important dans la prise en charge de la maladie et dans le quotidien du patient. Il sera là pour permettre de travailler sa respiration et l'aider à dégager ses bronches à l'aide d'exercices. Il sera présent tout au long de la vie du patient et l'aidera à acquérir une autonomie pour faire ses exercices et ainsi permettre de faciliter l'expectoration.

Tout patient, qu'il présente ou non des symptômes, fera des séances de kinésithérapie. Chez le nourrisson, n'étant pas capable d'évacuer seul, les manœuvres de mobilisation bronchique seront importantes, puis chez l'adulte au-delà de favoriser la respiration le but est de limiter le risque d'infection bronchique.

3. Diététicien

Le diététicien va intervenir dès le plus jeune âge de l'enfant, pour aider les parents dans l'alimentation du nourrisson ainsi que du jeune enfant. Il aura pour buts d'éduquer et d'apporter des conseils adaptés à chaque enfant et ainsi s'adapter également aux habitudes alimentaires de la famille.

4. Psychologue

Il va principalement avoir un rôle d'accompagnement, du patient mais pas que. Le psychologue est présent pour toute la famille du patient afin de les accompagner pour les consultations et hospitalisations s'ils le désirent. Il participera également aux réunions de l'équipe pluridisciplinaire et aux séances d'éducation thérapeutique.

5. Pharmacien

Le patient atteint de la mucoviscidose est souvent bien connu de son pharmacien, tout comme la famille du patient. Le pharmacien voit évoluer la maladie au fur et à mesure

du temps et des ordonnances, il sera alors là pour prodiguer de bons conseils aux patients et à sa famille. Il sera ainsi là lors de campagne de vaccination pour apporter toutes les informations nécessaires, mais également là pour aider le patient à prendre ses traitements de la meilleure façon qu'il soit. Par exemple, face à des difficultés pour ingérer tous les médicaments à chaque prise, le pharmacien pourra renseigner le patient sur les médicaments qu'il peut par exemple écraser et mettre dans une boisson ou nourriture pour ainsi faciliter leur prise. De même, il expliquera le fonctionnement des aérosols au patient et à ses parents quand celui-ci est encore trop jeune.

6. Médecins spécialistes

Parmi toutes les spécialités qui vont être impliquées face à une maladie comme celle-ci, chez les enfants le pédiatre va généralement avoir le rôle de médecin référent alors que chez les adultes il s'agit en général d'un pneumologue ou d'un spécialiste de médecine interne. Les médecins référents sont indispensables afin d'apporter une vision globale sur le patient. De par les différents aspects de la maladie, nous retrouverons différentes spécialités de la médecine impliquées dans le suivi du patient atteint de la mucoviscidose.

Nous retrouverons donc dans l'équipe médicale qui compose les CRCM : un généticien, un pneumologue, un gastro-entérologue, un endocrinologue mais également un ORL, un radiologue, un bactériologiste et un chirurgien. Tous ces médecins spécialistes travailleront en collaborations avec les autres membres composant les CRCM afin de prendre en charge les différentes facettes de la maladie.

Le généticien reçoit les parents après l'annonce de la maladie, propose aux familles un conseil génétique pour comprendre la transmission de la mucoviscidose.

Les pédiatres et pneumopédiatres proposent un suivi médical personnalisé et régulier. Ils sont disponibles pour des conseils téléphoniques ou des consultations en urgence.

B. Les associations de patients

1. Vaincre la Mucoviscidose

C'est une association qui a été créée en 1965 par des parents de patients enfants atteints de la mucoviscidose ainsi que par des soignants. Cette association est le premier financeur de la recherche scientifique pour la mucoviscidose (figure 29).



Figure 29 : Logo Vaincre la Mucoviscidose (1)

Au sein de l'association nous y retrouvons des professionnels salariés qui ont pour objectifs de répondre aux 4 missions de l'association, qui sont :

- Guérir
- Soigner
- Vivre mieux
- Sensibiliser

Afin de pouvoir répondre à ces missions, c'est plus de 30 délégations régionales qui sont mobilisées avec plus de 5000 personnes réparties sur tout le territoire.

La grande partie de son financement est rendue possible grâce aux legs, donations et assurances vie qu'elle est habilitée à recevoir (72).

2. Association Grégory Lemarchal



Figure 30 : Association Grégory Lemarchal (73)

Cette association à été créée en 2007 avec 3 co-fondateurs qui ne sont autres que des membres de la famille de Grégory Lemarchal décédé de la mucoviscidose à l'âge de 24 ans. A leurs côtés nous retrouvont des bénévoles allant de patiente greffée, des mamans de patients mais également des médecins et des avocats. Cette association tout comme la précédente, possède 4 grands objectifs qui sont (figure 30) :

- Financer la recherche
- Aider les malades
- Informer sur la mucoviscidose
- Sensibiliser au don d'organe (73).

IV. La transplantation

Le patient atteint de la mucoviscidose pourra bénéficier d'une greffe voire plusieurs dans certains cas et selon son état de santé. Cette opération ne permettra cependant pas de le guérir de sa maladie mais permettra de lui faire gagner des années de vie et également d'améliorer sa qualité de vie. Dans le cas d'une greffe de poumons, les poumons greffés ne seront pas atteints par le gène défectueux et ils produiront ainsi un mucus avec une fluidité normale. En revanche, l'ensemble des autres organes seront eux toujours atteints et continueront d'évoluer. Les critères de démarche pré greffe, d'après les recommandations internationales selon l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation), sont une VEMS < 30% , un déclin rapide du VEMS en particulier chez les jeunes femmes, une exacerbation nécessitant un séjour en réanimation, une augmentation de la fréquence des exacerbations nécessitant des cures d'antibiotiques, des pneumothorax récidivants et des hémoptysies récurrentes non contrôlées par l'embolisation (74,75).

Selon le registre français de la mucoviscidose, actuellement 21,3% des patients adultes sont porteurs d'un greffon, et l'âge moyen des individus en attente de greffe se situe aux alentours de 30/32ans. La majorité des greffes mono-organe ayant eu lieu a été réalisée pour une greffe des deux poumons (93% des cas) suivie d'une greffe du foie et des reins. Il y a aussi la réalisation de greffes multi-organes, mais leur nombre est bien moins élevé. Depuis les années 90, le nombre de greffes par an est, selon les années, multiplié par 5, avec principalement une augmentation des greffes pulmonaires (figure 31)(76). La mucoviscidose est à la troisième place pour l'indication d'une greffe pulmonaire.

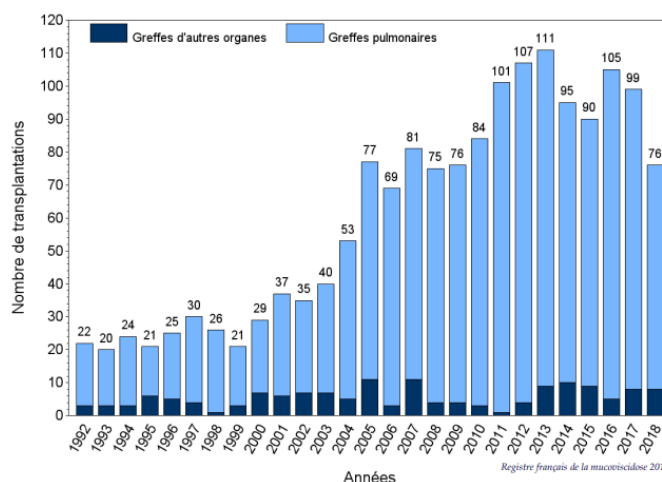


Figure 31 : Evolution du nombre de greffes depuis 1992 (76)

Malgré l'amélioration des techniques, il y a encore 5 à 10% de décès de ces patients dans l'année qui survient après l'intervention. Mais globalement, la survie des patients a augmenté depuis le début de la pratique de la transplantation pulmonaire dans les années 1980, en passant par une meilleure sélection des patients receveurs et donneurs, ainsi que l'expérience des équipes et la prise en charge postopératoire. Ainsi la survie globale des patients est d'environ 40% à 10 ans selon l'ISHLT, ce qui représente déjà plusieurs années de vie gagnées pour ces patients, mais qui est un taux de survie très bas comparé à d'autres transplantations. La médiane de survie des patients atteints de la mucoviscidose recevant une greffe pulmonaire est d'environ 8 ans (77).

La comparaison de la VEMS de patients transplantés et de patients non opérés à permis d'établir que celle-ci était améliorée d'environ 10 à 20% après une greffe. L'apport en terme de capacité respiratoire est donc réel, et permet aux patients de réaliser ainsi davantage d'effort physique (76). A leur traitement habituel viendront alors s'ajouter des médicaments immunosuppresseurs, tout au long de leur vie pour lutter contre un potentiel rejet aigu ou chronique. Les traitements par voie orale ajoutés sont de diverses familles pharmacologiques mais ne seront pas développés dans cette thèse car il s'agit d'un vaste sujet nécessitant de parler de bien d'autres médicaments, conseils d'hygiène ainsi que des conseils alimentaires.

PARTIE III : LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA MUCOVISCIDOSE

I. Intérêts

Il s'agit de nouveaux traitements, ayant la grande particularité d'être les premiers pour la mucoviscidose, à permettre d'agir directement sur la cause de la maladie et non sur les effets de celle-ci. Il s'agit donc de traitements qui ont une action sur la mutation et le fonctionnement de la protéine CFTR. Nous parlerons ici de modulateurs qui, en fonction du type de mutation du patient, vont chercher soit à interagir avec la synthèse ou la fonction de la protéine CFTR.

Actuellement nous distinguons 4 classes de modulateurs :

- Les amplificateurs ont pour objectif d'augmenter la synthèse en protéine CFTR. Ils vont agir au niveau du réticulum endoplasmique.
- Les correcteurs ont pour but de limiter la dégradation des protéines défectueuses. Ils agissent au niveau du protéasome et au niveau de l'appareil de Golgi.
- Les potentiateurs qui eux vont améliorer la fonction de la protéine CFTR, après qu'elle ait atteint sa position transmembranaire. La première molécule douée de cette action, et encore la seule actuellement, est l'ivacaftor de chez Vertex.
- Les stabilisateurs pourraient, non certain pour le moment, ralentir l'internalisation de la protéine CFTR.

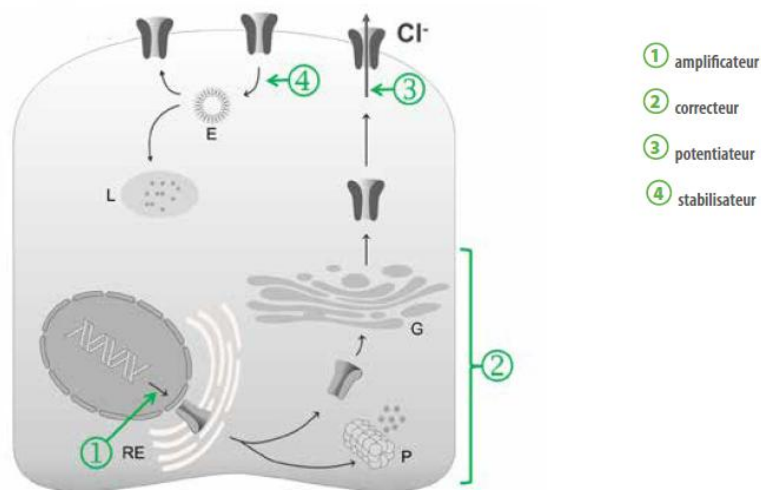


Figure 32 : Niveau d'action des modulateurs (78)

Ces différents modulateurs n'agissent donc pas au même niveau dans la cellule afin de produire un effet différent sur la protéine CFTR (figure 32).

Le laboratoire Américain Vertex est un acteur important en terme de développement de traitement modulateur pour la mucoviscidose. Déjà 3 médicaments de ce laboratoire possèdent des autorisations de mise sur le marché. Les 3 produits ont d'abord été autorisés sur le marché Américain avant de l'être en Europe, avec des indications plus étendues en Amérique qu'en Europe. En Europe, le laboratoire Vertex doit négocier avec chaque pays pour son autorisation d'utilisation et pour fixer son prix (78).

Des études cliniques de phases III, TRAFFIC et TRANSPORT, ont permis de mettre en évidence que l'association d'un potentiateur et d'un correcteur, chez des patients deltaF508, permettaient une amélioration significative du VEMS versus un placebo. Ces études ont été réalisées sur 1108 patients, qui comptaient plus d'un quart d'adolescents âgés de plus de 12 ans. Pour le moment, ces études montrent une amélioration de la VEMS, y compris chez ceux avec une atteinte fonctionnelle respiratoire sévère (VEMS <40%). En plus de l'amélioration de la VEMS, ils notent une diminution du nombre d'exacerbations respiratoires de l'ordre de -35% environ ainsi qu'une diminution du nombre d'hospitalisations et ce sur une période de 24 semaines (79).

II. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)

A. Présentation



Figure 33 : Boîte d'Orkambi (80)

L'Orkambi est une association de deux molécules, fabriqué par le laboratoire Vertex, qui sont le Lumacaftor et Ivacaftor, ce qui lui permet d'avoir une action de correcteur et de potentialisateur du gène CFTR. L'Orkambi est indiqué pour le traitement des patients homozygotes pour la mutation deltaF508 du gène CFTR chez les patients ayant plus de 6 ans. D'après le registre français de la mucoviscidose, 1500 personnes environ seraient potentiellement concernées par ce traitement (76)(figure 33).

L'Orkambi est à prescription initiale hospitalière semestrielle. Le coût d'un mois de traitement est de 10484.04 euros actuellement, et bénéficie d'un remboursement à 65% par la sécurité sociale.

Nous retrouvons deux dosages différents, le premier étant Orkambi 100/125mg qui est destiné aux patients dont l'âge se situe entre 6 et 11 ans, alors que Orkambi 200/125mg est pour les patients de plus de 12 ans. L'Orkambi 200/125mg était initialement disponible en pharmacie hospitalière, mais depuis fin 2019 il est disponible en ville. En même temps que son passage dans les pharmacies de ville, le nouveau dosage moins dosé en Lumacaftor

est mis sur le marché. Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, la prise est de 2 comprimés matin et soir. Il est recommandé de prendre le traitement en même temps qu'un repas riche en graisses, ce qui permet une exposition systémique supérieure de 2 à 3 fois versus une prise à jeun (81).

Toujours concernant la prise de l'Orkambi, si le patient vient à oublier de prendre sa prise, il dispose de 6 heures pour rattraper la prise. Cette prise devra quand même se faire avec un repas ou bien une collation suffisamment riche en graisses. Autrement, il devra patienter et ne prendre que la prise suivante sans pour autant doubler la dose.

La commission de transparence a décidé de placer l'Orkambi comme un traitement de fond de première intention à prescrire aux patients mucoviscidose présentant une mutation homozygote deltaF508 du gène CFTR. Quant à la durée optimale du traitement, celle-ci n'est pas encore connue à l'heure actuelle (78,81).

Actuellement, plus de 16% de la population vivant avec la maladie est sous traitement par Orkambi selon le registre français de la mucoviscidose (76)(figure 34).

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	737	782	963	906	794	758	724	498	910	7072	
Ivacaftor	6	22	25	21	20	19	10	12	23	158	2.2 %
Lumacaftor + Ivacaftor	.	4	188	291	211	176	140	83	71	1164	16.5 %

Figure 34 : Répartition des âges des patients sous Orkambi (76)

B. Mécanisme d'action

Comme mis précédemment, les deux molécules de l'Orkambi n'agissent pas totalement de la même manière.

L'Ivacaftor va agir sur l'activité de la protéine CFTR en potentialisant son activité, et en augmentant la probabilité d'ouverture du canal CFTR à la surface cellulaire, ce qui a pour conséquence une meilleure efficacité de l'activité de transport des ions chlorures.

Tandis que le Lumacaftor n'agit pas comme un potentiateur mais comme un correcteur. Il va aller agir directement sur la protéine deltaF508, pour améliorer à la fois sa

maturation ainsi que l'activité de son trafic intracellulaire, en permettant d'augmenter le nombre de protéines CFTR fonctionnelles au niveau de la surface cellulaire.

Ainsi l'action cumulée des deux va permettre une amélioration du nombre et de l'activité des protéines deltaF508 à la surface des épithéliums, notamment bronchique.

En revanche, nous ne connaissons encore pas les mécanismes exacts par lesquels l'Ivacaftor et Lumacaftor agissent sur la protéine deltaF508 (81).

C. Avantages

Il en ressort que les avantages apportés par l'Orkambi restent assez mineurs. En effet selon les études, l'amélioration du VEMS serait d'environ 3% ce qui reste peu. Mais il est également reporté une baisse d'un tiers de la fréquence des exacerbations, ce qui représente une réelle amélioration de la qualité de vie de ces patients. Cette baisse des exacerbations représente un réel gain, car la fréquence des exacerbations et la baisse du VEMS sont corrélées, et il est estimé que 20% des exacerbations entraînent une baisse irréversible du VEMS (78).

D. Inconvénients

1. Le type de mutation

Un des principaux inconvénients de l'Orkambi est qu'il ne peut pas être utilisé sur toutes les mutations de la mucoviscidose. En effet, il a été démontré qu'il ne peut exercer une action que chez les patients ayant une mutation sur les deux allèles du gène CFTR, appelés patients homozygotes pour la mutation deltaF508. Si le génotype du patient est inconnu, il faudra alors procéder au génotypage via une méthode fiable et validée. Bien qu'il n'agisse que pour des patients présentant cette mutation, cela représente un nombre important de patients étant donné qu'il s'agit de la mutation la plus fréquente parmi la population atteinte de la mucoviscidose.

De plus et d'après les recommandations d'utilisation, l'Orkambi ne doit pas être utilisé chez les patients hétérozygotes pour la mutation deltaF508 du gène CFTR. Car sur le

deuxième allèle il peut y avoir une mutation entraînant soit une absence de synthèse de la protéine CFTR ou bien la synthèse d'une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor (81).

2. Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés d'après une analyse regroupant les études de classes III versus le placebo sont la dyspnée, des diarrhées et des nausées.

Il a été constaté que chez les patients ayant une VEMS faible avant le traitement, les effets indésirables respiratoires à type de dyspnée étaient plus fréquents. Les trois-quarts du temps ces événements arrivaient au cours de la première semaine de traitement et ont ensuite diminué sans modification du traitement. C'est pourquoi il faudra qu'une surveillance plus importante soit mise en place lors de la première semaine de traitement chez les patients ayant une VEMS inférieure à 40%.

Plus rarement, des effets indésirables hépatobiliaires ont été recensés, se traduisant par une augmentation des transaminases qui après arrêt du traitement revenaient à la normale.

Chez certaines femmes, il a été constaté des troubles menstruels qui se traduisaient par une aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, règles irrégulières, métrorragie. Ces effets arrivaient plus fréquemment chez les femmes sous contraception hormonale. Attention aux femmes sous contraceptifs hormonaux, car le lumacaftor est un puissant inducteur du cytochromes (CYP) 3A provoquant une diminution de leur efficacité (81).

3. Les interactions médicamenteuses

Pour résumer sur les interactions, le lumacaftor est un puissant inducteur du CYP3A par conséquent l'association avec des substrats du CYP3A n'est pas recommandée. L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5, il faudra donc éviter de l'associer à des inducteurs puissants du CYP3A tels que le millepertuis et la rifampicine.

Lors de l'administration d'un puissant inhibiteur du CYP3A, l'exposition systémique seule de l'ivacaftor est fortement augmentée. Mais comme dans l'association il y a aussi le lumacaftor qui lui est un inducteur du CYP3A, la posologie n'a pas besoin d'être modifiée lors de la prise de médicaments inhibiteurs du CYP3A. Il n'y a que lors de l'instauration d'un traitement par Orkambi chez un patient prenant déjà un traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A qu'il faudra adapter la posologie de l'Orkambi.

A l'inverse, l'administration d'un puissant inducteur du CYP3A entraîne une forte baisse d'ivacaftor. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée. S'il s'agit d'un inducteur faible ou modéré aucune modification de posologie n'est nécessaire.

Par conséquent, en cas de prescription de nouveaux traitements, que ce soit antidépresseurs, antihistaminiques, antibiotiques et bien d'autres, il faudra donc vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse entre eux (81).

4. Cas particuliers

Lors de grossesses potentielles chez des femmes atteintes de la mucoviscidose et traitées par Orkambi, il est préférable d'éviter ce traitement par manque d'information (environ 300 grossesses seulement servent de référentiel) à moins que l'état de santé de la future maman ne justifie l'utilisation du traitement.

Par la suite, la question de l'allaitement se pose. Car d'après les données pharmacocinétiques recueillies chez l'animal, l'excrétion du lumacaftor et de l'ivacaftor se retrouve dans le lait. Il faudra donc choisir entre allaiter et stopper le traitement ou bien de continuer son traitement et ne pas allaiter en mettant dans la balance le bénéfice du traitement envers la femme et le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant.

III. Kalydeco (Ivacaftor)

A. Présentation



Figure 35 : Boîte de Kalydeco (82)

Tout comme l'Orkambi, il est également fabriqué par le laboratoire Vertex. Dans le Kalydeco, la molécule active est ivacaftor, qui est un potentialiseur du gène CFTR. Il faut donc que la protéine soit présente pour que le Kalydeco puisse agir (figure 35).

Le prix du traitement pour un mois est de 17405,71 euros. Il s'agit d'un médicament d'exception, avec une prescription initiale hospitalière semestrielle. Pour le moment le traitement n'est pas remboursé et n'est pas disponible en pharmacie d'officine pour les nourrissons âgés de 6 mois à 1 an et pesant de 5 à 7 Kg. Pour cette population-là, le traitement est encore à l'étude. Pour le reste des patients, le traitement est pris en charge à 65% par la sécurité sociale s'il s'agit d'un patient porteur d'une mutation de défaut de régulation de classe III parmi les suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. Il n'est en revanche pas remboursable pour les patients porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR. La commission de transparence estime que le SMR du Kalydeco est important (83).

Il existe trois dosages du Kalydeco, nous retrouvons les dosages de 50mg, 75mg et à 150mg. Pour les formes à 50mg et 75mg, le médicament se présente sous forme de granulés en sachets alors que pour le dosage 150mg il s'agit de comprimés pelliculés.

La posologie est variable en fonction du poids du patient. Pour les enfants âgés de 2 ans et plus, pesant plus de 7 Kg mais moins de 14 Kg, la dose sera de 50mg par prise en deux prises par jour toutes les 12heures. La forme la plus adaptée est alors les granulés en sachets. Chez les enfants ayant un poids compris entre 14 Kg et 25 Kg, la posologie est alors de 75mg par prise toutes les 12 heures. Là encore la forme sera les granulés en sachets. Au-delà de 25 Kg et si l'enfant est âgé au minimum de 6 ans, la prise pourra se faire par comprimés pelliculés de 150mg. Dans ce cas, 150mg par prise deux fois par jour chez ces patients-là.

Comme pour l'Orkambi, la prise du médicament devra se faire avec un repas riche en graisses. Il faudra avertir que son traitement ne doit pas être pris en même temps que du jus de pamplemousse ou de l'orange amère qui sont des inhibiteurs enzymatiques. Pour la forme granulé en sachets, le contenu doit être administré mélangé avec 5 mL d'aliments semi-liquides ou de liquides, à températures ambiantes ou inférieures, adaptés à l'âge de l'individu. Une fois mélangé, le médicament doit être ingéré immédiatement et en totalité, car il ne reste stable que 1 heure. Pour la forme comprimé, il faudra bien préciser qu'il ne doit pas être écrasé, croqué ou fractionné ce qui entraînerait une modification de la libération du médicament dans l'organisme.

Si le patient venait à oublier sa prise, dans le cas où l'oubli de prise date de moins de 6 heures par rapport à l'horaire de prise habituel, alors le patient pourra prendre la dose immédiatement et prendra la suivante à l'heure habituelle. Mais si l'oubli est de plus de 6 heures, il ne devra pas prendre cette dose et prendra alors la dose suivante à l'horaire habituel.

B. Mécanisme d'action

Tout comme dans l'Orkambi, qui possède également l'ivacaftor qui est le principe actif du Kalydeco, l'ivacaftor va permettre d'améliorer l'activité de la protéine CFTR. Ici aussi le mécanisme d'action n'a pas été totalement élucidé, mais selon les études in vitro l'ivacaftor va permettre d'augmenter la durée d'ouverture du canal CFTR pour ainsi permettre d'améliorer le transport des ions chlorures. Ces résultats in vivo sont vérifiés dans le cas de mutations définies dans le cadre des indications d'utilisation du Kalydeco.

C. Avantages

Grâce à l'étude ARRIVAL, une étude multicentrique de phase III, qui se portait sur des enfants de 1 à 2 ans, nous savons désormais que plus le traitement par ivacftor est pris tôt et plus les bénéfices sont importants sur leurs fonctions respiratoires et pancréatiques. Dans certains cas il pourrait même être envisagé de supprimer l'utilisation des enzymes pancréatiques.

Les résultats pour les effets à long terme ne sont pas encore bien établis, car il s'agit d'un traitement récent et touchant peu de patients. Mais d'après une étude portant sur les patients Britanniques, pour les patients britanniques les résultats n'étaient pas significatifs car trop peu de patients furent inclus dans l'étude, mais il en ressort un risque de décès plus faible comparé au groupe ne prenant pas le traitement, ainsi qu'un besoin de greffe diminué et des hospitalisations moins nombreuses (84).

Enfin, une récente étude clinique a montré les bénéfices du Kalydeco sur la VEMS. Une amélioration de la VEMS serait estimée à 10% accompagnée d'une baisse des exacerbations respiratoires (85).

D. Inconvénients

1. Les effets indésirables

D'après les diverses études de phase III qui ont été réalisées, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés chez les patients âgés de plus de 6 ans versus un placebo étaient les céphalées majoritairement. Mais nous pouvons également retrouver des douleurs oropharyngées, des infections des voies respiratoires supérieures et des cas de congestions nasales.

Il a été également constaté que le traitement par Kalydeco entraînait possiblement une augmentation des transaminases chez une partie des patients. C'est pourquoi lors de l'instauration d'un traitement il va être également prescrit des bilans hépatiques tous les 3 mois durant la première année. Par la suite, il est recommandé de conserver un contrôle hépatique par an. Cette fréquence de contrôle devra être réévaluée chez les patients ayant présenté des antécédents d'augmentation des transaminases. Dans certains cas, si une augmentation importante des transaminases est détectée, et bien le traitement sera suspendu jusqu'à la normalisation de la valeur de celle-ci. Par conséquent, un traitement par Kalydeco sera plutôt évité chez des patients en insuffisance hépatique sévère, à moins que le bénéfice attendu ne soit supérieur aux risques éventuels (82).

2. Les interactions médicamenteuses

L'ivacaftor qui est donc un substrat du CYP3A4 comme dit dans la partie sur l'Orkambi, est aussi un inhibiteur faible du CYP3A. Il ne faudra donc pas l'administrer en même temps qu'un inducteur puissant du CYP3A comme la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis auquel cas cela entraînerait une diminution de l'exposition systémique à l'ivacaftor. En revanche, il n'y a pas de précaution particulière avec les inducteurs faibles du CYP3A.

A l'inverse, comme l'ivacaftor est un substrat du CYP3A avec une forte affinité, si l'administration du traitement se fait avec un inhibiteur puissant du CYP3A, dans ce cas une augmentation de l'exposition systémique d'environ 8 fois de l'ivacaftor sera observée. Parmi ces inhibiteurs puissants du CYP3A nous retrouvons le kétoconazole, le voriconazole ou

même la clarithromycine. Si l'administration du traitement se fait avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, l'exposition systémique du Kalydeco est trois fois supérieure. Parmi ces inhibiteurs modérés se retrouvent le fluconazole et l'érythromycine.

Donc en cas d'association avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A il faudra adapter la posologie du Kalydeco pour éviter les élévations systémiques.

L'ensemble de ces études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez une population adulte. Par conséquent, nous ne disposons pas d'information pour la population pédiatrique (82).

3. Cas particuliers

En cas de grossesse, il est recommandé d'éviter le traitement, tout comme il est déconseillé d'allaiter en cas de traitement par Kalydeco pour les mêmes raisons qu'avec l'utilisation de l'Orkambi.

IV. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)

A. Présentation



Figure 36 : Boîte de Symkevi

Le Symkevi est un nouveau médicament, n'ayant pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché en France, mais ayant obtenu une AMM Européenne le 30/10/2018. Il s'agit d'une association de tezacaftor et ivacaftor, ayant pour indication le traitement de la mucoviscidose des patients âgés de plus de 12 ans, non transplantés et ayant une mutation homozygote delta F508 ou bien ayant cette mutation associée à une des 14 mutations résiduelles parmi : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T (figure 36).

L'administration de ce médicament a montré son efficacité en association avec le Kalydeco. C'est pourquoi le schéma posologique est de 1 comprimé de Symkevi le matin et de 1 comprimé de Kalydeco le soir. Un comprimé de Symkevi est composé de 100mg de tezacaftor et de 150mg d'ivacaftor (86,87).

B. Mécanisme d'action

Les molécules qui composent le Symkevi ont deux rôles différents. La première, le tezacaftor, possède un rôle de correcteur du CFTR tandis que l'ivacaftor est un potentiateur du CFTR.

Ainsi le tezacaftor va permettre d'augmenter le nombre de protéines CFTR à la surface des cellules alors que l'ivacaftor va permettre d'augmenter l'activité de la protéine CFTR défectueuse. Ainsi le mucus et les sucs digestifs vont être moins épais ce qui aura pour effet de diminuer les symptômes de la mucoviscidose (86).

C. Les précautions

Tout comme avec les traitements par Orkambi et par Kalydeco, il faudra faire attention aux associations du Symkevi avec des médicaments ayant une action d'inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A, auquel cas il faudrait ajuster les posologies de Symkevi et de l'ivacaftor associé.

Il est courant d'observer des effets indésirables comme des céphalées et des rhinopharyngites chez près de 1 patient sur 10 traités par Symkevi (86).

D. Perspectives d'avenir

D'après les études réalisées, nous observons une amélioration de la VEMS d'environ 3,5 à 6 % et cette augmentation de la VEMS était d'autant plus importante lors de l'association du Symkevi avec l'ivacaftor (86).

L'avantage primordial et à ne pas sous estimer du Symkevi, sans parler de l'amélioration de la symptomatologie, c'est qu'il permet de prendre en charge plus de patients que le traitement par Orkambi qui lui se limite aux patients avec une mutation homozygote delta F508. Ainsi davantage de patients pourront bénéficier d'un traitement agissant directement à la base de la maladie.

V. Les trithérapies

Malgré les dernières avancées en terme de traitement de la mucoviscidose, de nombreux génotypes n'ont toujours pas de traitement adapté. Mais d'après des études récentes, il devrait bientôt y avoir de nouveaux potentiateurs plus puissants que l'ivacaftor, et qui associés avec d'autres modulateurs devraient permettre une avancée majeure pour la prise en charge de nombreux patients atteints de la mucoviscidose (88).

Actuellement à l'étude, les potentiateurs VX-445 et VX-659 semblent prometteurs en trithérapie avec l'ivacaftor et tezacaftor. D'après les résultats, cette association permet ainsi d'agir sur les patients homozygotes à la mutation delta F508 mais également pour les patients hétérozygotes avec une mutation delta F508 et une mutation de classe I ou II. Ainsi une amélioration de la VEMS moyenne de 10 à 14% était constatée (78).

Mais il reste à voir à quel prix ces traitements arriveront sur le marché, prix s'annonçant très élevé et pouvant poser des problèmes de prise en charge dans certains pays.

CONCLUSION

La mucoviscidose est donc une maladie que nous apprenons à mieux connaître jour après jour, permettant de mieux cerner tous les aspects de celle-ci. Ainsi depuis une vingtaine d'années l'espérance de vie des personnes touchées par cette maladie ne fait que croître, leur permettant de profiter de la vie et de se construire des projets.

Grâce aux nouveaux traitements que sont les modulateurs, les personnes touchées par cette maladie peuvent de plus en plus espérer voir leur qualité de vie améliorée, tout comme voir leur espérance de vie augmentée.

Cependant les enjeux médico-économiques ne doivent pas être sous estimés, car ce sont des traitements de plus en plus onéreux, nous en attendons donc toujours plus de bénéfices pour les patients pour ainsi justifier du prix de ces nouvelles thérapeutiques.

Le patient atteint de la mucoviscidose est souvent pris en charge jeune, et sa famille rentre dans la prise en charge, par une multitude de professionnels de santé. Ainsi, lui et son entourage pourront recevoir toute l'aide nécessaire à la compréhension et à la prise en charge de la maladie.

Le pharmacien qui est bien souvent le professionnel de santé le plus facilement accessible aura son rôle à jouer, et devra apporter toute sa connaissance pharmaceutique pour permettre le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux mis à la disposition de son patient. Malgré une très bonne connaissance de la maladie par ces patients touchés par celle-ci, le pharmacien pourra avoir une place importante à prendre dans l'éducation thérapeutique de son patient afin qu'il acquiert toutes les compétences nécessaires pour gérer au mieux sa maladie.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du nombre de patients depuis 1992 (3).....	11
Figure 2 : Répartition géographique de la mucoviscidose en France (3)	12
Figure 3 : Structure du gène et de la protéine CFTR (7).....	13
Figure 4 : Structure de la protéine CFTR (8)	14
Figure 5 : Classification des mutations (8)	16
Figure 6 : Schéma du pancréas (13)	17
Figure 7 : Schéma de cellules pancréatiques (10)	19
Figure 8 : Schéma du foie (17).....	21
Figure 9 : Schéma des voies biliaires (18).....	22
Figure 10 : Régulation de la bile dans les cholangiocytes (20).....	24
Figure 11 : Schéma des vas (24)	27
Figure 12 : Régulation du liquide de surface en temps normal (10)	31
Figure 13 : Appareil génital masculin (33).....	32
Figure 14 : Schéma de l'appareil génitale féminin (35).....	34
Figure 15 : Coupe transversale de la peau (38).....	36
Figure 16 : Schéma d'une glande sudoripare eccrine (10)	38
Figure 17 : Transport ionique au niveau de la glande sudoripare eccrine (10).....	39
Figure 18 : Mécanisme de réabsorption (10)	39
Figure 19 : Schéma récapitulatif des atteintes de la mucoviscidose (39)	40
Figure 20 : Réalisation d'un test de spirométrie (45).....	44
Figure 21 : Spiromètre incitatif (46)	47
Figure 22 : Aérosol doseur de liquide pressurisés (50)	49
Figure 23 : Exemple IPS : Spiriva 18 mcg (52).....	50
Figure 24 : Exemple de nébuliseur pneumatique (53)	51
Figure 25 : Exemple de nébuliseur ultrasonique (54)	52
Figure 26 : Schéma nébuliseur à tamis statique (51)	53
Figure 27 : Boîte de Pulmozyme.....	55
Figure 28 : Tableau des spécialités pour corticoïdes inhalés	58
Figure 29 : Logo Vaincre la Mucoviscidose (1)	65
Figure 30 : Association Grégory Lemarchal (73)	66
Figure 31 : Evolution du nombre de greffes depuis 1992 (76).....	67
Figure 32 : Niveau d'action des modulateurs (78)	70
Figure 33 : Boîte d'Orkambi (80)	71
Figure 34 : Répartition des âges des patients sous Orkambi (76).....	72
Figure 35 : Boîte de Kalydeco (82).....	76
Figure 36 : Boîte de Symkevi	81

BIBLIOGRAPHIE

1. La mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose>
2. Fibrose kystique | Institut national du cœur, du poumon et du sang (NHLBI) [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/cystic-fibrosis>
3. Données 2017 vaincre la mucoviscidose.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf
4. Farhat R. Multiples conséquences physiopathologiques de mutations et d'allèles complexes du gène CFTR : l'importance des études génétique, moléculaire, cellulaire & in silico dans la détermination de l'impact de ces variations sur l'épissage et la protéine. :233.
5. Férec C, Mercier B, Audrézet M. Les mutations de la mucoviscidose : du génotype au phénotype. médecine/sciences. 1994;10(6-7):631.
6. Férec C. La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique. :18.
7. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 15 oct 2003;168(8):918-51.
8. Becq F. CFTR et les anomalies des transports ioniques dans la mucoviscidose [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-premium.com/showarticlefile/166215/main.pdf>
9. Bui S, Macey J, Fayon M, Bihouée T, Burgel P-R, Colomb V, et al. Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. déc 2016;23(12):12S47-53.
10. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. Cell Mol Life Sci. 2017;74(1):93-115.
11. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 31 mai 2005;8(3):126-34.
12. Zielenski J, Tsui L-C. Cystic Fibrosis: Genotypic and Phenotypic Variations. Annu Rev Genet. 1995;29(1):777-807.
13. Agostini S. Radioanatomie du pancréas. Wwwem-Premiumcomdatatraitesr433-71082 [Internet]. 16 nov 2016 [cité 18 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/1095267/resultatrecherche/1>
14. Anatomie du pancréas [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/anatomie-du-pancreas/>
15. Fonction du pancréas [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/chirurgie/pancreatectomies/fonction-du-pancreas/>
16. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. Wwwem-Premiumcomdatarevues0929693x0023012S21 [Internet]. 15 déc 2016 [cité 6 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/1097677/resultatrecherche/4>

17. Castaing D, Veilhan L-A. Anatomie du foie et des voies biliaires. Wwwem-Premiumcomdatatraitest0140-43346 [Internet]. [cité 18 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/51342/resultatrecherche/3>
18. Renard Y, Sommacale D, Avisse C, Palot J-P, Kianmanesh R. Anatomie chirurgicale des voies biliaires extrahépatiques et de la jonction biliopancréatique. Wwwem-Premiumcomdatatraitest0140-45171 [Internet]. 29 mars 2014 [cité 22 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/884206/resultatrecherche/1>
19. Les fonctions de mon foie - AFEF - Société Française d'Hépatologie [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/le-foie/le-connaître/les-fonctions-du-foie/>
20. Main mechanisms involved in biliary HCO₃ secretion in cholangiocytes.... [Internet]. ResearchGate. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Main-mechanisms-involved-in-biliary-HCO-3-secretion-in-cholangiocytes-Lower-left_fig2_259986077
21. Badet F. Quelle est la prise en charge de l'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose? Wwwem-Premiumcomdatatraitest0929693X001000S303900170 [Internet]. 3 juin 2008 [cité 22 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/166211/resultatrecherche/1>
22. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. Wwwem-Premiumcomdatatraitest03998320002900121279 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 23 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/100128/resultatrecherche/12>
23. Universalis E. Anatomie - APPAREIL RESPIRATOIRE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/respiratoire-appareil-anatomie/>
24. le cancer de la cavité buccale - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/oral/oral-cancer/?region=qc>
25. Coffinet L, Bodino C, Brugel-Ribere L, Marie B, Grignon Y, Coste A, et al. Explorations physiques et fonctionnelles des fosses nasales. Wwwem-Premiumcomdatatraitest020-20614 [Internet]. [cité 3 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/23643/resultatrecherche/7>
26. Guichard J-P, Franc J, Jourdan G, Reizine D. Imagerie du pharynx normal : anatomie, méthode d'exploration, aspects normaux et variantes. Wwwem-Premiumcomdatatraitest0433-36299 [Internet]. 4 févr 2011 [cité 2 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/280636/resultatrecherche/1>
27. Céruse P, Ltaief-Boudrigua A, Buiret G, Cosmidis A, Tringali S. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. Wwwem-Premiumcomdatatraitest020-56065 [Internet]. 23 nov 2011 [cité 3 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/673544/resultatrecherche/2>
28. Prades J-M, Chardon S. Anatomie et physiologie de la trachée. Wwwem-Premiumcomdatatraitest020-23992 [Internet]. [cité 4 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/1336/resultatrecherche/1>
29. Hitier M, Loäec M, Patron V, Edy E, Moreau S. Trachée : anatomie, physiologie, endoscopie et imagerie. Wwwem-Premiumcomdatatraitest020-55897 [Internet]. 22 févr 2013 [cité 6 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/775797/resultatrecherche/6>

30. Barthes FLP, Riquet M. Anatomie du poumon humain. Wwwem-Premiumcomdatatraitespo06-92192 [Internet]. 16 juill 2019 [cité 6 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/1305472/resultatrecherche/3#fig0015>
31. Hubert D. Mucoviscidose. Datatraitesmgmtm-34197 [Internet]. [cité 1 avr 2020]; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/29189>
32. M Roussey, MO Husson, F Huet. Conférence de consensus Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf
33. Anatomie et physiologie de l'appareil génital masculin [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-physiologie-appareil-genital-masculin/>
34. Bieth E, Hamdi SM, Mieusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. Hum Genet. 2021;140(1):59-76.
35. Généralités sur l'appareil génital féminin - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>
36. Fijean A-L, Chamagne M, Billon Y, Morel O, Dahlhoff S. Mucoviscidose et grossesse : impact, facteurs pronostiques et prise en charge obstétricale. Wwwem-Premiumcomdatarevues24687189v48i5S2468718920300908 [Internet]. 28 avr 2020 [cité 5 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/1362660/resultatrecherche/6>
37. Masson E. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/232246/anatomie-et-physiologie-de-la-peau-et-de-ses-annex>
38. Anatomie fonctionnelle de la peau - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
39. Le corps humain et la santé. [Internet]. Sciences de la vie et de la terre. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <http://svtcombe73.weebly.com/thegraveme-3-le-corps-humain-et-la-santeacute.html>
40. HAS. rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf
41. Durieu I, Nove Josserand R. La mucoviscidose en 2008. Rev Médecine Interne. nov 2008;29(11):901-7.
42. Behar-Cohen F, Aouni AE. Iontophorèse : revue de littérature et perspectives M. J Fr Ophtalmol. 2020;24:9.
43. Cystic fibrosis and pregnancy [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.marchofdimers.org/complications/cystic-fibrosis-and-pregnancy.aspx>
44. HAS P. Mucoviscidose [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose

45. Spirométrie [Internet]. Institut Cardiovasculaire - Cliniques universitaires Saint-Luc. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.institutcardiovasculaire.be/fr/traitements/spirometrie>
46. spirométrie incitative [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels_de_sante/3.02spirometrie.pdf
47. Institut de formation en masso-kinésithérapie. 2009;31.
48. IFSI. Aérosolthérapie [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/85559/index.pdf>
49. Vecellio L, Majoral C, Bonnemaïson E, Gagnadoux F, Mercier E, Chinet T, et al. Aérosols de médicaments. Wwwem-Premiumcomdatatraitespo06-47938 [Internet]. 3 oct 2008 [cité 3 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/184887/resultatrecherche/27>
50. chu de liège. Aérosolthérapie CHU Liège [Internet]. BPCO. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <http://bpco.chuliege.be/le-suivi-de-sa-maladie/aerosoltherapie/>
51. Aérosols : présent et futur - EM|consulte [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/146536>
52. Spiriva® [Internet]. boehringer-ingelheim.com. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.boehringer-ingelheim.com/products/spiriva>
53. Aérosol médical nébuliseur pneumatique - Realme matériel médical [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.realme.fr/132-nebuliseur-pneumatique-aerosoltherapie>
54. Aérosol nébuliseur ultrasonique Pro Omron U780 - Matériel médical [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.materielmedical.fr/A-10013168-aerosol-nebuliseur-ultrasonique-pro-omron-u780.aspx>
55. Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. J Aerosol Med Off J Int Soc Aerosols Med. 2006;19(1):100-9.
56. Wark P a. B, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 20 juill 2005;(3):CD001506.
57. VIDAL - MUCOCLEAR 6 % sol p inhal p nébulis hypertonique Chlorure de sodium [Internet]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/175457/mucoclear_6_sol_p_inhal_p_nebulis_hypertonique_chlorure_de_sodium/
58. HAS. MUCOCLEAR [Internet]. 2008 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/cepp-1864_mucoclear.pdf
59. Pulmozyme [Internet]. [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/pulmozyme.html
60. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. déc 2001;139(6):813-20.

61. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>
62. Dominique S. Mucoviscidose et bronchodilatateurs par voie inhalée. Wwem-Premiumcomdatarevues0761842500202-C2161 [Internet]. 16 avr 2008 [cité 13 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/143531/resultatrecherche/2>
63. Battu V. L'aérosolthérapie : traitements et pathologies concernées (première partie). Actual Pharm. 1 mai 2012;51(516):51-4.
64. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. J Antimicrob Chemother. juin 1987;19(6):831-8.
65. Bauldoff GS, Nunley DR, Manzetti JD, Dauber JH, Keenan RJ. Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. Transplantation. 15 sept 1997;64(5):748-52.
66. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet Lond Engl. 21 sept 1991;338(8769):725-6.
67. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 17 juin 1993;328(24):1740-6.
68. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med. 7 janv 1999;340(1):23-30.
69. Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. oct 1998;26(4):287-9.
70. Munck A, Navarro J. Prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose à l'âge pédiatrique [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-premium.com/showarticlefile/6558/main.pdf>
71. Les CRCM et carte des centres de soins | Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/soigner-aujourd'hui/reseaux-de-soins/les-crcm-et-carte-des-centres-de-soins>
72. Qui sommes-nous ? [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015 [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/decouvrir-lassociation/qui-sommes-nous>
73. Qui sommes-nous ? [Internet]. Association Grégory Lemarchal. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.association-gregorylemarchal.org/>
74. Netgen. Mucoviscidose et transplantation pulmonaire : indications, prise en charge et suivi à long terme [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2325/20957>
75. Malot J. Transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose: est-il nécessaire d'adapter les posologies d'anti-infectieux après la greffe? :156.

76. Registre français de la mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015 [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/registredelamuco>
77. Quétant S, Rochat T, Pison C. Résultats de la transplantation pulmonaire. Rev Mal Respir. oct 2010;27(8):921-38.
78. Lebecque O, Leal T, Lebecque P. Mucoviscidose : le tournant des modulateurs. 2018;11.
79. Masson E. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/12107/mucoviscidose-physiopathologie-genetique-aspects-c>
80. VIDAL - ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic - Synthèse [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/orkambi-164556.htm>
81. ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
82. KALYDECO 150 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
83. KALYDECO [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3098921/fr/kalydeco
84. Balfour-Lynn IM. Clinical papers of the year 2018 – Cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 1 févr 2020;33:58-61.
85. Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murris-Espin M, Corvol H, et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. Wwwem-Premiumcomdatarevues07618425v33i8S0761842515012000 [Internet]. 28 oct 2016 [cité 10 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.em-premium.com/article/1091264/resultatrecherche/1>
86. European medicine agency. symkevi-epar-medicine-overview_fr.pdf. 2018.
87. Symkevi®, nouveau traitement pour la mucoviscidose, obtient l'autorisation de mise sur le marché européenne [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2018 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2018/11/15/symkeviri-nouveau-traitement-pour-la-mucoviscidose-obtient-lautorisation-de-mise-sur-le>
88. Gees M, Musch S, Van der Plas S, Wesse A-S, Vandeveld A, Verdonck K, et al. Identification and Characterization of Novel CFTR Potentiators. Front Pharmacol [Internet]. 2018 [cité 20 déc 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01221/full>

Nom – Prénoms : COSTENOBLE Vincent, René**Titre de la thèse :****Etat des lieux actuel et perspectives sur la prise en charge de la mucoviscidose en France**

Résumé de la thèse : Depuis la découverte de la mutation de la protéine CFTR en 1989, nous n'avons pas cessé de réaliser de multiples avancées sur cette maladie. Du fait de ses diverses localisations à travers le corps humain, nous avons appris à mieux connaître cette maladie et ses conséquences pour le patient atteint par cette pathologie. La prise en charge de celui-ci est pluriprofessionnelle via notamment les CRCM. Selon le degré d'atteinte de chaque organe, le traitement pharmacologique ainsi que la kinésithérapie seront différents mais adaptés à chaque patient, occupant une place centrale dans leur quotidien. Le suivi des capacités respiratoires, mais également de l'état de santé général seront évalués régulièrement et avec attention. De nouvelles formes thérapeutiques voient le jour grâce au développement des connaissances et des aides matérielles. Elles permettent ainsi d'offrir une meilleure qualité de vie aux patients atteints par cette maladie, mais également d'améliorer leur espérance de vie. Pour la première fois, les traitements ne sont plus seulement symptomatiques, mais ils cherchent à agir directement sur la cause de la maladie : ce sont des modulateurs de la protéine CFTR. Plusieurs de ces traitements sont actuellement disponibles, notamment l'Orkambi®. De nouvelles alternatives thérapeutiques sont à l'étude : les trithérapies, qui permettraient de nouveau une avancée majeure dans l'amélioration de la prise en charge globale des patients atteints de la mucoviscidose.

MOTS CLÉS

CFTR – MUCOVISCIDOSE – TRAITEMENTS
MODULATEURS – ORKAMBI – TRITHERAPIES

JURY

PRÉSIDENT : Mme Sylvie PIESARD, PU-PH de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

DIRECTRICE : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de conférences en
Physiologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEUR : Mr Alexandre PERIER, Docteur en Pharmacie
1 Boulevard Pasteur, 44450 Divatte sur Loire

Adresse de l'auteur : COSTENOBLE Vincent, 163 route de Carquefou,
44470 CARQUEFOU