



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose

Centre de référence Mucoviscidose

Juillet 2017

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations..... | 4 |
| Texte du PNDS | 11 |
| 1 Introduction..... | 11 |
| 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins..... | 12 |
| 3 Diagnostic et évaluation initiale..... | 12 |
| 3.1 Objectifs | 12 |
| 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 13 |
| 3.3 Diagnostic | 13 |
| 3.4 Annonce du diagnostic et information du patient | 14 |
| 3.5 Contenu de l'évaluation initiale | 14 |
| 3.6 Place de l'étude génétique | 14 |
| 3.7 Conseil génétique | 15 |
| 4 Prise en charge thérapeutique..... | 16 |
| 4.1 Objectifs | 16 |
| 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 16 |
| 4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) | 17 |
| 4.3.1 Prise en charge nutritionnelle et digestive | 18 |
| 4.3.2 Kinésithérapie | 20 |
| 4.3.3 Infections bactériennes | 24 |
| 4.3.4 Pathologies fongiques | 29 |
| 4.3.5 Infections virales respiratoires | 31 |
| 4.3.6 Inflammation, utilisation des anti inflammatoires et de l'azithromycine | 32 |
| 4.3.7 Prise en charge de la pathologie ORL | 34 |
| 4.3.8 Accompagnement psychologique | 35 |
| 4.3.9 Nouvelles thérapeutiques | 36 |
| 4.3.10 Réhabilitation respiratoire | 37 |
| 4.3.11 Croissance et os | 40 |
| 4.3.12 Fertilité et suivi gynécologique | 41 |
| 4.4 Éducation thérapeutique | 43 |
| 4.5 Rôle de l'aidant | 44 |
| 4.6 Recours aux associations de patients | 45 |
| 5 Suivi en absence de complications..... | 46 |
| 5.1 Objectifs | 46 |
| 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 46 |
| 5.3 Rythme des visites au CRCM | 47 |
| 5.4 Contenu des visites au CRCM | 47 |
| 5.5 Examens complémentaires | 48 |
| 6 Complications et situations particulières..... | 49 |
| 6.1 Complications respiratoires | 49 |
| 6.1.1 Exacerbations pulmonaires | 49 |
| 6.1.2 Hémoptysie | 51 |
| 6.1.3 Pneumothorax | 51 |
| 6.1.4 Insuffisance respiratoire chronique | 52 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 6.1.5 | Insuffisance respiratoire aiguë | 52 |
| 6.1.6 | Avant une transplantation pulmonaire | 52 |
| 6.2 | Complications digestives | 54 |
| 6.2.1 | Douleurs abdominales | 54 |
| 6.2.2 | Atteinte hépato-biliaire | 55 |
| 6.3 | Déshydratation aiguë | 55 |
| 6.4 | Diabète | 55 |
| 6.5 | Complications néphrologique urologique et périnéale | 56 |
| 6.5.1. | Incontinence urinaire | 56 |
| 6.5.2. | Lithiases rénales | 56 |
| 6.5.3. | Insuffisance rénale | 57 |
| 6.6 | Complications psychologiques et psychiatriques | 57 |
| 6.7 | Grossesse et mucoviscidose | 57 |
| Annexe 1. Liste des participants | | 60 |
| Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétences et des associations de patients | | 63 |
| Annexe 3. Classification des mutations du gène CFTR | | 68 |
| Annexe 4. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique | | 70 |
| Annexe 5. Tableau récapitulatif du suivi du patient | | 71 |
| Annexe 6. Critères de diagnostic d'une ABPA..... | | 75 |
| Annexe 7. Schéma vaccinal antigrippal | | 76 |
| Annexe 8. Exemple d'une fiche d'information sur la désinfection..... | | 77 |
| Annexe 9. Nouvelles thérapeutiques ciblant le gène ou la protéine CFTR | | 78 |
| Annexe 10. Bénéfices de l'exercice ou de l'activité physique (AP) régulière et du réentraînement à l'effort | | 81 |
| Annexe 11. Recommandations pratiques pour le réentraînement à l'effort..... | | 82 |
| Annexe 12. Place des séjours en centre de réhabilitation respiratoire | | 83 |
| Annexe 13. Education thérapeutique : exemples d'objectifs de travail | | 84 |
| Annexe 14. Examens réalisés au cours du bilan pré-greffe | | 85 |
| Annexe 15. Grossesse : Implications | | 86 |
| Annexe 16. Grossesse : Médicaments à visée respiratoire..... | | 87 |
| Références bibliographiques | | 88 |

Liste des abréviations

| | |
|---------|--|
| ABPA | Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique |
| ALD | Affection de Longue Durée |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| AP | Activité Physique |
| CF | Cystic Fibrosis |
| CFTR | Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator |
| CFTR-RD | Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Related Diseases |
| CMI | Concentration Minimale d’Inhibition |
| CRCM | Centre de Ressources et de Compétences Mucoviscidose |
| DMO | Densité Minérale Osseuse |
| DPI | Diagnostic Préimplantatoire |
| DPN | Diagnostic Prénatal |
| DXA | Absorptiométrie Biphotonique à rayons X |
| ECBC | Examen Cytologique et Bactériologique des Crachats |
| ECFS | European Cystic Fibrosis Society |
| ECG | Electrocardiogramme |
| EFX | Exploration Fonctionnelle d’Exercice |
| ETP | Education Thérapeutique |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FSH | Follicle Stimulating Hormone |
| HGPO | Hyperglycémie Provoquée Orale |
| HI | <i>Haemophilus influenzae</i> |
| HTAP | Hypertension Artérielle Pulmonaire |
| ICSI | Intra Cytoplasmique Sperm Injection |
| IDEC | Infirmier(e) Diplômé(e) d’Etat Coordinatrice |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| IP | Insuffisance Pancréatique |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| IV | Intraveineux |
| IVR | Infections Virales Respiratoires |
| LH | Luteinizing Hormone |
| MABSC | <i>Mycobacterium abscessus</i> Complex |
| MAC | <i>Mycobacterium avium</i> Complex |
| MNT | Mycobactéries Non Tuberculeuses |
| MST | Maladie Sexuellement Transmissible |
| MT | Médecin Traitant |
| MV | Mucoviscidose |
| NFS | Numération Formule Sanguine |
| ORL | Oto-Rhino-Laryngologie |

| | |
|------|---|
| PA | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| PEC | Prise en Charge |
| PMA | Procréation Médicale Assistée |
| PTH | Parathormone |
| RGO | Reflux Gastro Œsophagien |
| SA | <i>Staphylocoque aureus</i> |
| SAMR | <i>Staphylocoque aureus</i> Résistant à la Méthicilline |
| SOID | Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale |
| TS | Test de la Sueur |
| VEMS | Volume Expiré Maximum par Seconde |
| VRS | Virus Respiratoire Syncytial |

Synthèse à destination du médecin traitant

La MV est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance. Sa transmission autosomique récessive génère des mutations du gène codant la protéine CFTR portée par le chromosome 7. Cette protéine régule les transports de chlore à travers les membranes des muqueuses glandulaires corporelles.

En 2015 le Registre Français de la MV a répertorié en France 6585 patients. L'incidence de la MV est de l'ordre de 1/4 000 naissances. Si tout médecin peut être amené à porter ses soins à un patient porteur d'une MV, un médecin généraliste sur 33 est amené à le prendre en charge (PEC) en partenariat avec un CRCM. Cette fréquence ne peut que croître du fait de la tendance actuelle à réaliser certains soins à domicile pour tous les acteurs du soin. Ce «virage ambulatoire» peut offrir un meilleur équilibre de vie aux patients, en particulier aux enfants, et limiter le risque de contamination bactérienne intra hospitalière. Depuis l'instauration du Dépistage Néonatal de la Mucoviscidose, ce suivi concerne de plus en plus une vie entière.

Le diagnostic

Une fois le diagnostic de MV posé, le droit à l'Affection de Longue Durée (ALD) est ouvert par l'établissement d'un Protocole de Soins par le médecin référent qui peut être le médecin traitant (MT) choisi par le patient. Ce PNDS sert de référence au médecin de la Sécurité Sociale.

Formes cliniques

Elles sont le fait des multiples types de mutations du gène et des altérations qu'ils engendrent. Elles touchent à la fois plus ou moins sévèrement et plus ou moins précocement certaines muqueuses glandulaires et donc certains organes plus que d'autres: digestifs, respiratoires, ORL, sexuels, reproduction, et secondairement certaines fonctions, la trophicité, l'état général... L'histoire naturelle de la MV n'est pas univoque non plus pour les complications rencontrées et les séquelles.

Prise en charge et suivi global

Dans la MV, la complexité d'une maladie chronique incurable actuellement, ses retentissements familiaux, les pathologies intercurrentes, polymorphes le plus souvent, nécessitent une complémentarité ville/hôpital efficiente pour le patient.

Un patient atteint de MV doit être pris en charge par un Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) - liste disponible en annexe 2 du PNDS. Une «Carte de soins et d'information mucoviscidose » lui est remise par le CRCM.

Le CRCM coordonne la PEC pluridisciplinaire du patient atteint de MV. Le suivi au CRCM doit être régulier. Dans le cas d'une MV dépistée à la naissance ce suivi doit s'effectuer tous les mois jusqu'à 6 mois, puis tous les 2 mois jusqu'à 1 an, enfin tous les 3 mois après 1 an. Une consultation

trimestrielle et un bilan annuel complet en hôpital de jour ou hospitalisation de courte durée sont des minima à respecter. A l'issue des consultations au CRCM un courrier rapide doit être adressé au MT afin de lui permettre de connaître en temps réel les résultats et les implications de l'évaluation et des modifications éventuelles apportées à la PEC du patient.

Dans les autres cas le suivi s'adapte aux situations cliniques.

Le MT apporte sa connaissance préalable du patient et de son milieu. Il traite les pathologies intercurrentes courantes ou non. Pour les cas qui le nécessitent, il se doit d'informer le médecin référent du CRCM ou de prendre contact avec lui.

Entre le CRCM et le MT, un échange effectif réciproque, pertinent et maximal d'informations doit être instauré et rendu pérenne dès l'annonce de la MV et tout au long de la PEC.

Prise en charge thérapeutique

Après une évaluation initiale hospitalière, au cours de laquelle une enquête génétique familiale et une offre de conseil génétique sont systématiquement proposées au patient et à sa famille, la PEC inclut:

- Une prise en charge respiratoire avec :
 - kinésithérapie respiratoire spécifique dès le diagnostic, progressivement pluri-hebdomadaire et globale. Elle vise aussi à prévenir des troubles musculo-squelettiques.
 - incitation aux activités physiques ou sportives, lutte contre l'ostéopénie, maintien du capital musculaire...
 - aérosolthérapie: fluidifiants (sérum hypertonique, rhDNase), bronchodilatateurs, corticoïdes,...
 - antibiothérapie inhalée, orale ou intraveineuse, avec des cures pouvant parfois être rapprochées. Certains antibiotiques peuvent être utilisés selon des modalités non conformes à l'AMM, de par l'indication, l'âge du patient, la posologie ou le rythme d'administration. Il est indispensable de connaître le statut microbiologique du patient, et de savoir que la durée de l'antibiothérapie est souvent majorée de même que la posologie pour des raisons de pharmacocinétique spécifique.

- Une prise en charge nutritionnelle et digestive comportant:
 - une veille attentive aux apports permanents hydro-sodés qui doivent être augmentés en cas de conditions particulières (chaleur, sport, fièvre,...) à cause des pertes cutanées
 - une alimentation équilibrée souvent enrichie, adaptée aux carences: ajouts caloriques, hydriques, supplémentation en sel, en vitamines A D E K et bêta-carotène, oligo-éléments et magnésium...
 - en cas d'insuffisance pancréatique exocrine (plus de 8 patients/10), extraits pancréatiques à doses unitaires et totales élevées, parfois à des posologies hors AMM, avant/pendant les repas, avec ajouts éventuels de lipides plus digestibles, de compléments nutritionnels oraux.
 - en cas de dénutrition, mise en place d'une alimentation entérale.

- Une prise en charge pluridisciplinaire et une Education Thérapeutique est essentielle pour tous les acteurs assurant la PEC de cette maladie chronique, à tous ses stades. Elle est réalisée par tous les intervenants du CRCM ainsi que par les professionnels libéraux dont le médecin traitant, l'infirmière, le masseur-kinésithérapeute, et si besoin l'assistante sociale, le psychologue. Elle s'adresse au patient et à son entourage au sens large. Elle peut être polymorphe, formalisée ETP ou non, limitée, voire ponctuelle. Elle peut concerner:
 - la connaissance de la maladie et de certains signes d'aggravation et/ou d'alerte
 - les réponses adaptées aux interrogations/questionnements
 - la connaissance au quotidien des règles d'hygiène limitant les risques de colonisations bactériennes et aspergillaires et préservant une bonne qualité de l'environnement (éviction du tabac, mode de garde individuel plutôt que collectif...)
 - l'éducation respiratoire avec observance de la kinésithérapie et incitation à la mise en place d'activités physiques et sportives les plus ludiques possibles, régulières et pérennes
 - l'éducation à une diététique équilibrée et adaptée à la MV: tolérance, digestibilité, richesse calorique majorée dans tous les cas, apports hydro-électrolytiques
 - l'observance des prises médicamenteuses, particulièrement au moment de l'adolescence
 - l'aide à l'intégration scolaire avec la rédaction avec le médecin scolaire d'un projet d'accueil individualisé
 - l'aide à l'orientation professionnelle, en relation avec le médecin du travail.

Signes d'alerte et PEC des événements évolutifs de la maladie

- **Respiratoires**

Les exacerbations sont définies par la survenue d'une détérioration et/ou d'une modification aiguë des signes cliniques sur un état stable: altération de l'état général (anorexie, asthénie, diminution de l'activité, stagnation pondérale ou amaigrissement, rarement fièvre), ou de l'état respiratoire (augmentation de la toux, de l'encombrement, du volume et de la purulence des crachats, de la gêne respiratoire, asthme).

Dans la MV, des imageries sont plus fréquemment pratiquées que dans d'autres pathologies pulmonaires, car l'auscultation seule est souvent non spécifique et parfois trompeuse, en particulier chez l'enfant en cas de trouble de la ventilation ou foyer localisé. Ces épisodes nécessitent une prise de contact rapide avec le CRCM. La kinésithérapie respiratoire peut alors être intensifiée, l'antibiothérapie sera discutée en fonction des derniers résultats des ECBC (cf supra).

Une hémoptysie ou une douleur thoracique aiguë (risque de pneumothorax à confirmer par une radio du thorax) nécessitent un avis urgent du CRCM pour une consultation et le plus souvent une hospitalisation, parfois vers le service d'accueil des urgences le plus proche du domicile.

L'insuffisance respiratoire chronique peut nécessiter une oxygénothérapie ou une ventilation non invasive à domicile.

- **Atteintes hépato-gastro-entérologique**

Les douleurs abdominales sont fréquentes et d'origines multiples:

- constipation, fréquente: recours facile au polyéthylène glycol
- reflux gastro-oesophagien (mesures hygiéno diététiques, prokinétiques, inhibiteurs de la pompe à protons)
- douleurs abdominales non spécifiques (mesures hygiéno diététiques, mucolytiques, spasmolytiques): elles sont traitées en ville
- syndrome d'obstruction intestinal distal (complet ou non) et mucocele (tableau pseudo appendiculaire) sont des urgences nécessitant une hospitalisation.

L'atteinte hépato-biliaire est de diagnostic clinique, biologique, échographique. L'endoscopie dépiste les complications (varices oesophagiennes). Le traitement est effectué au CRCM.

Une poussée aiguë de pancréatite (concerne aussi les patients suffisants pancréatiques) ou des complications hépatiques pouvant aller jusqu'à la cirrhose biliaire avec hypertension portale relèvent d'une prise en charge au CRCM.

- **Le diabète.** L'apparition d'un amaigrissement inexplicé et/ou d'une polyurie, doivent faire évoquer un diabète (en théorie dépistée par une HGPO annuelle à partir de l'âge de 10/12 ans) et conduisent à demander un contrôle glycémique à jeun et post prandial.
 - Au stade d'intolérance au glucose: surveillance et conseils diététiques
 - Au stade de diabète : insulinothérapie et conseils diététiques adaptés, surveillance de l'hémoglobine glyquée, dépistage des complications microvasculaires.
- **La déshydratation.** Elle doit être prévenue par une supplémentation hydrosodée en cas de fièvre, de grosse chaleur, avant et pendant et après la kinésithérapie, le sport,... Un transfert aux urgences peut-être nécessaire. Le CRCM doit en être informé.
- **Autres complications :**
 - Polypose nasale et sinusite chronique: lavage au sérum iso ou hypertonique, corticoïdes locaux, antibiotiques voire chirurgie en centre spécialisé
 - Retard de croissance et retard pubertaire
 - Complications osseuses et articulaires : ostéopénie, ostéoporose, déformation squelettique rachidienne et thoracique, arthropathie inflammatoire non spécifique de la MV: kinésithérapie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques
 - Complications uro-génitales: incontinence urinaire, infertilité traitées en service spécialisé (ICSI, fécondation *in vitro*, stimulation ovarienne)
 - Syndrome anxio dépressif : être attentif aux troubles thymiques du patient, mais également à ceux de son entourage
 - Iatrogénie médicamenteuse (surdité, insuffisance rénale, intolérance hépatique,..).

Prévention, nouvelles thérapies, greffe pulmonaire

- Prévention avec respect du calendrier vaccinal, y compris vaccin anti hépatite A et B et rappel anti coqueluche, vaccin anti pneumocoque. La vaccination anti grippale annuelle du patient est impérative et conseillée également pour son entourage.
- Récemment des modulateurs du CFTR sont apparus: Kalydéco® en 2013, Orkambi® en 2015. Ils s'adressent à certains patients, selon leurs mutations génétiques, et visent à restaurer la fonction de la protéine CFTR défectueuse. Leur prescription et surveillance spécifique relèvent des CRCM.
- La greffe pulmonaire peut être proposée au stade d'insuffisance respiratoire chronique majeure.

Contacts utiles :

Associations de patients :

- www.vaincrelamuco.org
- <https://association-gregorylemarchal.org/>

Centres de référence Mucoviscidose :

- <https://www.centre-reference-muco-lyon.fr/>
- www.centre-reference-muco-nantes.fr/

Portails des maladies rares et des médicaments orphelins :

- www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=FR

Texte du PNDS

1 Introduction

La mucoviscidose (ou fibrose kystique du pancréas) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive : seuls les sujets ayant hérité de deux mutations – l'une provenant du père, l'autre de la mère – sont atteints.

Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1989 ; il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR intervenant dans le transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 2000 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente (rencontrée chez environ 80% des malades en France) est la mutation F508del.

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, le contexte le plus fréquent du diagnostic était le suivant : alerté par des signes d'appel cliniques (ileus méconial, diarrhée graisseuse, encombrement et/ou infections récidivantes des voies respiratoires), le médecin faisait pratiquer le test de la sueur ; la présence d'un taux élevé d'ions chlorures dans la sueur confirmait le diagnostic clinique ; celui-ci était complété par l'analyse moléculaire du gène *CFTR* et la recherche des mutations en cause.

Depuis 2002, le dépistage systématique a été étendu à l'ensemble du territoire métropolitain ainsi qu'en France d'Outre-mer. Le ministère de la Santé en a confié la prise en charge à l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). L'algorithme du dépistage fait appel au dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive (TIR) et à la recherche des mutations *CFTR* les plus fréquentes (30 puis 29 depuis le 01/01/2015). La TIR est une protéine dont la présence est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son dosage permet de repérer de l'ordre de 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité insuffisante du dosage de la TIR (qui sélectionne également des enfants qui ne sont pas atteints de mucoviscidose) explique la nécessité du couplage à l'analyse moléculaire.

Si l'étude génétique n'est pas réalisée (absence de consentement parental au dos du buvard de Guthrie), en cas de TIR au-dessus du seuil, un contrôle de TIR par prélèvement sanguin sur buvard vers 21 jours de vie est pratiqué et en cas de persistance d'une TIR élevée, cela conduira à une consultation dans un centre spécialisé pour évaluation complémentaire (test de la sueur).

L'anomalie de fonctionnement de *CFTR* s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution ; la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.

Les traitements symptomatiques - très contraignants - reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire d'une part (kinésithérapie, traitements inhalés, antibiothérapie, oxygénothérapie) digestive et nutritionnelle d'autre part (extraits pancréatiques et régime

alimentaire). La transplantation pulmonaire est le traitement de dernier recours en situation d'insuffisance respiratoire grave. Depuis quelques années, les « nouvelles thérapies » ciblées sur les dysfonctions liées à certaines mutations de *CFTR* (traitement modulateurs ou correcteurs) visent le mécanisme causal de la maladie. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de mucoviscidose. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de mucoviscidose. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de mucoviscidose
- Recenser toutes les grandes fonctions d'organes et évaluer la sévérité de leur atteinte (notamment état nutritionnel, appareil respiratoire, digestif, ORL et fonction de reproduction chez l'adulte)

- Débuter la prise en charge thérapeutique
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie
- Débuter l'éducation thérapeutique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge initiales sont effectués dans un CRCM, dans le cadre d'une hospitalisation programmée ou d'une consultation. Ils nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire associant :

- un médecin du CRCM (pédiatre, pneumologue, gastro-entérologue ou interniste)
- d'autres membres du CRCM : kinésithérapeute, infirmier(e) coordonnateur(trice), diététicien (ne), psychologue, assistante sociale, secrétaire, généticien clinicien
- d'autres professionnels de santé hospitaliers impliqués dans le suivi clinique ainsi que le microbiologiste référent
- les professionnels impliqués dans le diagnostic : biologiste responsable du test de la sueur, généticien moléculaire
- les professionnels libéraux impliqués dans la prise en charge du patient: médecin traitant, kinésithérapeute, pharmacien, et infirmière libérale si il y a lieu.

3.3 Diagnostic

Le diagnostic est évoqué :

- Chez le nouveau-né : dépistage néonatal, à la suite d'un bilan anténatal, sur des symptômes tels (iléus, retard d'émission du méconium, ictère persistant) ou dans le cadre d'antécédents familiaux
- Chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte à la suite de signes de : bronchopathie chronique, diarrhée chronique, hypotrophie, prolapsus rectal, atteinte hépatobiliaire (stéatose hépatique, cirrhose, lithiase biliaire), polypose nasale, déshydratation, pancréatite aigüe récurrente, hypofertilité masculine...

Le diagnostic est établi (annexe 3 et 4) :

- sur l'étude du gène *CFTR* et le test de la sueur. Il est confirmé par l'identification de 2 mutations du gène *CFTR* associées à la mucoviscidose (www.cftr2.org), chacune étant héritée d'un parent¹ ou un chlorure sudoral ≥ 60 mM/L.

Le diagnostic ne peut être conclu en cas de :

- chlorure sudoral entre 30 et 59 mmol/L et au plus une seule mutation du gène *CFTR* associée à la mucoviscidose
- chlorure sudoral inférieur à 60 mmol/L et porteur de 2 mutations du gène *CFTR*, dont au moins une est de pathogénicité indéterminée.

¹ Le diagnostic sera définitivement confirmé après identification des mutations sur chaque allèle parental

On peut alors rechercher des atteintes infracliniques évocatrices, en particulier une baisse de l'élastase pancréatique et une atrésie des canaux déférents, et s'aider de tests fonctionnels épithéliaux visant à explorer le transport ionique transépithélial: différence de potentiel nasal, courant de court-circuit sur biopsie rectale.

3.4 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être le plus rapide possible après le résultat du test de la sueur. L'information doit être faite par un médecin du CRCM. Elle doit comporter la description générale de la maladie et de la prise en charge multidisciplinaire et l'information sur les contacts du CRCM.

3.5 Contenu de l'évaluation initiale

Elle se déroule rapidement après l'annonce diagnostique. Elle est adaptée à l'âge du patient, aux circonstances diagnostiques et aux signes cliniques du patient. Elle permet au patient et à sa famille de rencontrer tous les professionnels du CRCM.

Elle s'intéresse à :

- l'état respiratoire : examen clinique, étude de la flore bronchique, imagerie thoracique et étude de la fonction respiratoire selon l'âge
- l'état nutritionnel
- la fonction pancréatique exocrine : signes fonctionnels et élastase fécale
- d'autres complications selon les signes d'appel et en fonction de l'âge : atteinte ORL, intestinale, hépato-biliaire, uro-génitale, diabète, minéralisation osseuse...
- au mode de vie (activités sociales, scolaires ou professionnelles, sportives)

Les examens complémentaires sont décrits dans l'annexe 5. Ils sont adaptés à l'âge du patient et aux circonstances diagnostiques (nouveau-né dépisté ou patient plus âgé présentant des symptômes).

La stratégie de prise en charge est mise en place.

- Le traitement de fond est expliqué et débuté.
- Un soutien psychologique est systématiquement proposé.
- La demande pour l'exonération du ticket modérateur et l'information sur les droits sociaux est réalisée.
- Une consultation de conseil génétique est proposée aux parents.
- Les professionnels libéraux impliqués dans la prise en charge sont contactés.
- L'éducation thérapeutique est proposée.

3.6 Place de l'étude génétique

L'étude du gène Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) chez un patient permet de :

- confirmer un diagnostic

- apporter des éléments de pronostic pour une prise en charge adaptée
- envisager un traitement pharmacologique en fonction des mutations portées
- proposer un conseil génétique aux parents, au patient et à sa famille.

Elle est donc prescrite aussi bien chez des patients pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose est établi par l'association de signes cliniques et d'un test de la sueur positif, que chez des patients pour lesquels le diagnostic est suspecté.

L'étude génétique chez les parents d'un patient porteur de mutations identifiées doit être faite dès que possible. Elle est indispensable pour :

- confirmer un statut d'homozygote pour une mutation ou d'hétérozygote composite pour deux mutations, et ainsi le diagnostic de mucoviscidose,
- proposer un diagnostic prénatal ou préimplantatoire dans la perspective d'une prochaine grossesse,
- cibler le conseil et l'étude génétique chez les autres membres de la famille, asymptomatiques majeurs.

L'étude génétique est également proposée aux conjoints de patients et de porteurs sains, dans la perspective d'un projet parental.

Un test génétique ne doit pas être proposé aux frères et sœurs mineurs asymptomatiques d'un patient, s'ils présentent un test de la sueur négatif (< 30 mmol/L), sauf en présence de la mutation c.3718-2477C>T (3849+10kbC>T).

Lorsqu'un nouveau-né est déclaré hétérozygote sain, non atteint de mucoviscidose, une recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR est réalisée chez les parents afin d'identifier le parent porteur. Leurs origines ethno-géographiques sont à mentionner sur la prescription de façon à adapter l'étude génétique chez le parent non porteur de la mutation identifiée chez le nouveau-né.

L'étude génétique comprend le plus souvent dans un premier temps la recherche de mutations fréquents, qui sera éventuellement complétée par la recherche de mutation rares, selon les indications et possiblement dans un laboratoire dit « spécialisé ».

3.7 Conseil génétique

Toute prescription d'étude génétique découlant du diagnostic chez un patient (parents d'un enfant, apparentés majeurs, conjoints de patients ou d'apparentés porteurs), doit être effectuée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique.

En cas de diagnostic posé chez un nouveau-né, le temps de la consultation de conseil génétique pour les parents doit être dissocié du temps de l'annonce du diagnostic.

Le conseil génétique doit être délivré par un praticien formé au conseil génétique ou un conseiller en génétique.

Le conseil génétique doit être suivi d'un compte-rendu écrit adressé aux parents du patient mineur ou au patient adulte et, s'il y a lieu, au médecin adressant les parents ou le patient.

Le conseil génétique doit inclure la délivrance d'informations sur les aspects génétiques de la mucoviscidose, notamment : son mode de transmission, le risque pour les parents d'un patient d'avoir un autre enfant atteint, la possibilité dans ce cas d'avoir recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire, le risque pour le couple ou futur couple d'un patient d'avoir un enfant atteint.

Le conseil génétique doit informer les patients, les parents d'un patient mineur et toute personne majeure porteuse d'au moins une mutation associée à la mucoviscidose sur leur obligation d'informer les membres de leur famille, raisonnablement jusqu'aux cousins issus de germains, du risque de transmission d'une mutation associée à la mucoviscidose et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). En particulier, si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner ».

Lorsqu'une mutation identifiée chez un patient est de signification clinique inconnue ou incertaine, les difficultés d'interprétation du résultat génétique doivent être exposées au patient ou aux parents du patient.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

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

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Outre l'équipe pluridisciplinaire spécialisée du CRCM décrite dans l'évaluation initiale :

- l'infirmier(ère) coordinateur(rice) du CRCM peut se déplacer chez les différents acteurs du réseau et chez le patient, il/elle organise et coordonne les soins quel que soit le lieu de réalisation
- le(la) kinésithérapeute du CRCM peut avoir une activité réseau avec contact et/ou

- rencontre du kinésithérapeute libéral au CRCM, au domicile du patient ou à son cabinet
- des médecins spécialistes : ORL, gastro-entérologue, hépatologue (diabétologue), endocrinologue, rhumatologue, néphrologue, cardiologue, spécialiste de la reproduction, gynéco-obstétricien, urologue, chirurgien digestif ou thoracique, médecin de la douleur, spécialiste de la nutrition, médecin de médecine physique et de réadaptation, allergologue
 - des équipes des structures hospitalières (ambulatoire et conventionnelle)
 - des professionnels libéraux et/ou de proximité, en coordination avec le CRCM :
 - médecin généraliste ou médecin traitant, pédiatre,
 - ▶ infirmier(ère) : il/elle intervient en coordination avec le CRCM pour exacerbation, cure d'antibiotique injectable, nutrition entérale, surveillance, voire injection si diabète, oxygénothérapie de longue durée ou ventilation non invasive, accompagnement du patient,
 - ▶ kinésithérapeute: il intervient dans le suivi quotidien (rôle de veille sanitaire), le traitement de fond adapté en cas d'exacerbation ou de complication, l'aérosolthérapie et les traitements inhalés, l'oxygénothérapie et la ventilation non invasive ; il a une activité réseau,
 - ▶ EAPA (enseignant en activités physiques adaptées) : il intervient en complémentarité du kinésithérapeute si besoin dans le cadre d'un programme de réhabilitation ou de pratique d'une activité physique adaptée à l'état du patient,
 - ▶ diététicien(ne),
 - ▶ pharmacien(ne) d'officine,
 - ▶ médecin de PMI, médecin scolaire;
 - peuvent également intervenir :
 - ▶ structure d'HAD et de centre de soins de suite ou de réadaptation,
 - ▶ organismes prestataires de services.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible², en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :

² Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie
 - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance
 - la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée³.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴ ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁵.

4.3.1 Prise en charge nutritionnelle et digestive

A tous les âges de la vie, un bon état nutritionnel est un élément majeur de préservation du « capital santé », lié de façon significative au pronostic respiratoire et vital. La mesure systématique des paramètres anthropométriques (au minimum poids et taille), le calcul des rapports « poids/taille » et « taille/âge » chez l'enfant, le calcul de l'IMC chez l'adulte, doivent donc être réalisés lors de chaque consultation ou hospitalisation. La consultation diététique, au minimum annuelle, doit être rapprochée en cas de dégradation de l'état nutritionnel.

Mode d'alimentation des nourrissons dépistés à la naissance

La préservation de l'état nutritionnel dans les premières années de vie est un facteur pronostique de meilleure fonction respiratoire ultérieure. Il faut donc maintenir et rattraper le cas échéant une

³ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

⁴ Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

⁵ Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

croissance à vitesse normale et la plus proche possible de la médiane pour le sexe et l'âge en poids et en taille.

Il faut rechercher systématiquement une insuffisance pancréatique (IP) définie par une élastase inférieure à 200 µg/g de selles. Si ce dosage est normal, il faudra le répéter a fortiori en cas d'apparition de signe clinique évocateur d'IP (stéatorrhée, retard de croissance).

La prise en charge associe :

- Poursuite de l'allaitement maternel ou de formules lactées classiques
- Supplémentation en extraits pancréatiques à débiter rapidement
- Supplémentation en NaCl
- Supplémentation en vitamines liposolubles
- Enrichissement calorique et protéique (formules spécifiques, ajout de glucides, lipides, ou protéines) en l'absence de rattrapage pondéral
- Utilisation de formules spécifiques dans certaines situations : en particulier en cas de souffrance intestinale (iléus méconial, résection intestinale), privilégier une formule à base d'hydrolysats de protéines.

Un bilan nutritionnel biologique doit être réalisé lors d'une consultation avant la fin du deuxième mois, et répété à un an et à 2 ans.

La diversification alimentaire se fait à l'âge habituellement recommandé (4-6 mois).

Alimentation à partir de 2 ans

Elle doit être équilibrée et hypercalorique par rapport aux besoins d'un individu du même âge (120-150% des apports journaliers recommandés) afin d'assurer une bonne croissance chez l'enfant et le maintien d'un bon état nutritionnel chez l'adulte.

Des consultations et un suivi diététique systématiques et réguliers, par un diététicien en lien avec l'équipe médicale du centre de soins (CRCM, centre de transplantation) sont indispensables.

Il faut apporter en complément de l'alimentation :

- NaCl (ou bicarbonate de sodium)
- Vitamines liposolubles (A, D, E, K, β-carotène)
- Oligo-éléments au cas par cas (en particulier zinc, sélénium, magnésium)

Ces suppléments sont à adapter en fonction des taux sériques (vitamines et oligo-éléments) ou des analyses d'urines (NaCl).

En cas d'insuffisance pancréatique exocrine

La quantité d'extraits pancréatiques sera à adapter en fonction de la croissance chez l'enfant, et de la présence de signes cliniques d'IP (diarrhée, douleurs abdominales, dénutrition), parfois à dose hors AMM.

Si les signes persistent malgré une optimisation des extraits pancréatiques, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut-être prescrit.

En cas de dégradation des paramètres nutritionnels

En cas d'altération de l'état nutritionnel, doivent être recherché, des troubles de l'oralité chez le nourrisson, des troubles du comportement alimentaire, une altération du statut respiratoire, et après 10 ans, un diabète, une pathologie inflammatoire digestive,

Des consultations médicale et diététique en milieu hospitalier spécialisé sont indiquées pour évaluer la consommation alimentaire et s'assurer de l'absence de pathologies associées.

Après enrichissement calorique par voie orale, le recours à une alimentation entérale par sonde nasogastrique ou par gastrostomie est indiquée chez l'enfant ayant un rapport « poids/taille » (poids mesuré/poids attendu pour la taille) < 85% ou chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle < 18,5.

La nutrition parentérale est à réserver aux cas d'échecs de la voie entérale, en particulier dans le cadre d'un programme de réhabilitation pré-transplantation.

4.3.2 Kinésithérapie

La kinésithérapie est une thérapeutique majeure dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. Elle est à visées respiratoire et musculo-squelettique. La prise en charge par le kinésithérapeute est globale et répond à cinq objectifs : évaluer, soigner, éduquer, prévenir, anticiper. La kinésithérapie de ces patients est assurée par des masseurs kinésithérapeutes libéraux ou hospitaliers.

En France, le réseau des masseurs kinésithérapeutes libéraux permet a priori une prise en charge de proximité.

La kinésithérapie à visée respiratoire.

Elle est prescrite dès le dépistage de la maladie avec une fréquence progressivement croissante pour atteindre un rythme quotidien.

Dans cette maladie caractérisée par une atteinte précoce des petites voies aériennes et un encombrement bronchique par altération de la clairance muco-ciliaire, la kinésithérapie respiratoire cible essentiellement la mobilisation du mucus pour le rendre moins visqueux, le drainage bronchique, la ventilation et le recrutement des surfaces d'échange. C'est pourquoi les champs d'actions du patient aider du kinésithérapeute seront les voies aériennes tant supérieures (désobstruction du nez) qu'inférieures, les débits ventilatoires et les volumes ventilés. Le patient va apprendre à faire travailler son diaphragme, à contrôler sa toux et à expectorer. Le kinésithérapeute tiendra compte du fait que la corrélation entre symptômes, auscultation et encombrement est médiocre dans cette pathologie.

La kinésithérapie est manuelle ou peut s'aider de techniques instrumentales facilitant

l'apprentissage des techniques ventilatoires. Ces aides instrumentales sont également utiles au drainage bronchique en cas d'encombrement distal, de fatigabilité musculaire, de distension thoracique majeure.- En voici quelques-unes : appareils de spirométrie incitative, sangles thoraciques et/ou abdominales, instruments générant une pression expiratoire positive (flutter®, acapella®), instruments mécanique d'insufflation et d'exsufflation...

Le choix sera adapté selon le stade de la maladie, l'efficacité et la tolérance. Une séance de kinésithérapie peut être précédée d'une fluidification du mucus par une nébulisation de sérum salé hypertonique ou de RhDNase (Pulmozyme®).

La kinésithérapie à visée musculo squelettique

Elle constitue le deuxième axe de la kinésithérapie dans la mucoviscidose. Elle cible la prévention et la rééducation des troubles musculo squelettiques engendrés par la maladie respiratoire (cyphose dorsale majorée, enroulement des épaules, déformation thoracique, déconditionnement musculaire, désadaptation à l'effort, contractures musculaires). Elle peut s'inscrire dans un programme de réhabilitation respiratoire.

Elle permet l'initiation et l'apprentissage des exercices de renforcements musculaires et des exercices ciblant les troubles ostéo-articulaires (étirement, relaxation, attitudes correctrices). Elle a également une action spécifique dans la rééducation périnéale pour les troubles urinaires fréquents chez ces patients.

Elle ne se substitue pas à la kinésithérapie respiratoire.

Déroulement des séances de kinésithérapie

- Le choix du kinésithérapeute :

Il est recommandé de privilégier les professionnels formés à la prise en charge des pathologies respiratoires et idéalement à la mucoviscidose. La prise en charge quotidienne du patient doit être intégrée par le soignant. Le kinésithérapeute le plus proche du domicile ne sera pas forcément la personne la plus qualifiée ce qui pourra engendrer des frais de transports justifiables auprès de la caisse d'assurance maladie.

Un temps sera nécessaire pour expliquer au patient et à ses proches les contraintes de cette prise en charge pluri hebdomadaire. La contrainte est également professionnelle ; il est recommandé de contacter plusieurs kinésithérapeutes ou un groupement de kinésithérapeutes afin d'anticiper les périodes de vacances, la fatigabilité, les contraintes de week-end ou jours fériés du professionnel référent et les aléas liés à l'évolution de la maladie du patient, aux horaires scolaires, universitaires ou professionnels.

- Le lieu : au cabinet ou à domicile, possiblement sur le lieu scolaire dans le cadre d'un PAI.
- Le début : dès le diagnostic posé.

- La fréquence : pluri hebdomadaire avec un kinésithérapeute, quotidienne par le patient, voire pluri journalière selon l'état clinique du patient.
- La durée de la séance : variable selon l'état clinique du patient.

Les précautions d'hygiène : la mucoviscidose se caractérise par une sensibilité aux infections broncho-pulmonaires récurrentes avec pour conséquence une dégradation progressive de la fonction respiratoire. Certains germes posent des problèmes particuliers du fait de leur multirésistance. C'est pourquoi des précautions particulières et des règles d'hygiène doivent être respectées pour prévenir l'acquisition ou la transmission croisée de germes entre patient.

Les précautions standard (recommandations SF2H) lors de soins à tout patient seront respectées :

« R7 : Effectuer une hygiène des mains :

1. avant un contact avec le patient
2. avant un geste aseptique
3. après un risque d'exposition à un produit biologique d'origine humaine
4. après un contact avec le patient
5. après un contact avec l'environnement du patient ».

La kinésithérapie dans un cabinet de ville ou au domicile

Précautions particulières :

- Connaître le statut bactériologique du patient
- Si plusieurs patients atteints de mucoviscidose sont pris en charge dans le cabinet, organiser les séances afin qu'ils ne se croisent pas
- Si le patient est pris en charge à son domicile, organiser les rendez-vous en fonction de la classe des germes (mettre en annexe la classification des germes du CLIN), s'il y en a, en prenant le patient porteur des germes de plus haute classe en dernier dans la demi-journée de travail du kinésithérapeute
- Eviter de mettre en contact les patients atteints de mucoviscidose avec des patients infectés (ex : BPCO)
- Eviter les temps d'attente en salle d'attente
- Se laver les mains avant et après chaque séance
- Porter un masque chirurgical, une surblouse et des gants (le port de lunettes de protection est recommandé s'il y a un risque de projections)
- Désinfecter la table de travail et les surfaces touchées par le patient avant et après chaque séance
- Aérer la pièce après le passage du patient.

La kinésithérapie au sein du CRCM

Le kinésithérapeute du CRCM est formé à la mucoviscidose et a un rôle de référent au sein du réseau ville-hôpital. Il pratique une séance de kinésithérapie à chacune des visites du patient. Il évalue l'état respiratoire du patient, effectue un recueil des crachats pour un examen microbiologique complet, participe aux programmes d'éducation thérapeutique. Il peut réaliser des tests de marche, participer à la réhabilitation respiratoire et réaliser des évaluations musculo-squelettiques. Il peut former ses collègues et organiser des formations pour les parents et patients.

Le kinésithérapeute acteur de santé au sein du réseau ville-hôpital

Dès lors que le kinésithérapeute libéral accepte la prise en charge d'un patient atteint de mucoviscidose, de par son action pluri-hebdomadaire, il devient un interlocuteur privilégié avec le patient et ses parents. Il rejoint de fait le réseau ville-hôpital, qui l'informe, après autorisation du patient/parent, de l'état de santé du patient, de ses fonctions respiratoires, de son statut microbactériologique, de l'évolution de la maladie.

Le kinésithérapeute libéral conseille le patient, alerte, avec son autorisation, le CRCM d'une aggravation, échange sur l'évolution de la maladie et se forme à cette prise en charge spécifique. Il peut ainsi assurer les missions de soins (les séances), d'évaluation de la maladie, de prévention (développement de l'activité physique, hygiène de vie, tabac...) et d'éducation (prise des traitements inhalés, autoévaluation, connaissance choix et maîtrise des techniques de drainage bronchique....).

Il facilite ou favorise l'autonomie du patient en le formant progressivement aux techniques d'auto-drainage avec ou sans aide instrumentales. Ces techniques permettant au patient de réaliser des séances à domicile. Il forme les parents qui le souhaitent à la kinésithérapie respiratoire. Il les sensibilise à l'importance de l'activité physique pour leur enfant. Ces objectifs d'autonomisation contribuent à diminuer les contraintes des patients et à améliorer leur qualité de vie (plus d'autonomie lors des périodes de vacances, meilleure gestion des contraintes de la scolarité, des horaires de travail,..).

Le kinésithérapeute accompagne le patient dans cette autonomisation et devient au fil du temps un « coach » thérapeutique, nécessaire à la veille médicale du patient.

Les autres champs d'action du kinésithérapeute

Le kinésithérapeute intervient également dans l'ostéopathie et en tant qu'acteur de la vie sportive du patient (coaching) au regard du décret permettant de prescrire une activité physique (<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/12/30/2016-1990/jo/texte>).

4.3.3 Infections bactériennes

La mucoviscidose se caractérise par une infection bronchique bactérienne, qui survient précocement (en général dès les premières semaines de vie). Elle est initialement aiguë, avec une possibilité d'éradiquer les bactéries, puis devient le plus souvent chronique avec une persistance des bactéries malgré une antibiothérapie. Les bactéries potentiellement pathogènes ou pathogènes sont multiples, dont des germes qui sont spontanément ou deviennent multi-résistants. Le dépistage de ces germes est une nécessité absolue dans la prise en charge du patient dès le diagnostic. Elle conduit à une mise en place précoce, d'une antibiothérapie par voie systémique et/ou inhalée, qui permet une amélioration clinique importante et une réduction transitoire de la charge bactérienne.

Le dépistage est réalisé sur les sécrétions des voies aériennes (Examen Cyto-Bactériologique des Crachats –ECBC- de préférence). Les techniques de recueils sont le lavage bronchoalvéolaire (qui est réalisé uniquement chez les enfants sur indication justifiée et non indiqué habituellement chez l'adulte), par expectoration spontanée chez les grands enfants ou adultes sécrétant ou de préférence après une séance de kinésithérapie à tout âge. Chez le nourrisson, le jeune enfant, et le patient non expectorant, le recueil se fait systématiquement après kinésithérapie soit par aspiration du crachat ou par écouvillonnage. Le recueil peut être facilité par l'administration d'un ou de plusieurs aérosols de sérum salé hypertonique de 3% à 7 %, précédé éventuellement d'une inhalation de 200 à 400µg d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Les ECBC sont systématiques et réalisés le plus souvent à chaque rencontre avec le patient (au moins quatre fois) par an avec une recherche bactérienne et mycologique et pour les mycobactéries atypiques au moins une fois par an. La fréquence des prélèvements à la recherche de mycobactéries atypiques augmente au moment de l'adolescence à au moins 2 fois par an. Le prélèvement doit être identifié comme issu d'un patient atteint de mucoviscidose, afin que le laboratoire applique les recommandations spécifiques à l'identification de certaines bactéries particulières à la mucoviscidose. Ces prélèvements doivent être adressés à +4°C, dans un délai < 24h, idéalement dans un laboratoire affilié à un CRCM. Les résultats sont quantitatifs selon des seuils variables selon les germes ; à partir de 10^2 UFC/ml pour les germes pathogènes identifiés dans la mucoviscidose (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* par exemple). Les antibiogrammes sont systématiques, l'association de germes sensibles et multi-résistants d'une même famille est possible. Le développement de la PCR et de la spectrographie de masse (Maldi-Tof) fait évoluer les connaissances sur la flore bactérienne de ces patients, sensibles aux germes d'environnement.

Cas particulier du patient infecté chronique à germes multi-résistants: Les antibiogrammes peuvent être espacés mais restent recommandés au moins une fois par an pour une surveillance de la flore bactérienne.

L'évaluation de la bronchite bactérienne repose sur l'identification du germe, l'apparition ou la majoration de signes cliniques (toux, volume, consistance, purulence des expectorations), les

conséquences fonctionnelles (spirométrie) et lésionnelles (Radio thorax face/ scanner thoracique). Il est indispensable de prendre en compte l'épidémiologie bactérienne régionale et nationale, de grandes différences dans les mécanismes de résistance pouvant exister d'un pays à l'autre.

On définit trois stades d'infection, dont les conséquences thérapeutiques sont différentes. L'European Cystic Fibrosis Society a proposé un minimum de 6 prélèvements de crachats sur un an pour évaluer le stade en fonction du % de colonisation, ce qui est peu réalisable en pratique.

La primo-infection ou primo-colonisation correspond à la première découverte d'une bactérie (et *a priori* l'absence d'anticorps vis-à-vis de cette bactérie, essentiellement pour *Pseudomonas aeruginosa*, PA).

Les infections intermittentes correspondent à des éradications transitoires, dont la durée est variable mais supérieure à 6 mois (ou < 50% des prélèvements de l'année) sous réserve du respect de la fréquence recommandée des ECBC.

L'infection ou colonisation chronique correspond à l'impossibilité d'éradication et se définit sur la présence du germe pendant au moins 6 mois, identifiée par trois prélèvements positifs à au moins 1 mois d'intervalle (ou > 50% des prélèvements de l'année), et/ou la présence d'anticorps à un taux significatif vis à vis de la bactérie (essentiellement pour PA).

Le traitement des infections dépend des germes, dans une certaine mesure de l'antibiogramme et de la multirésistance, de la gravité de clinique, fonctionnelle ou lésionnelle. Il reste de fait très hétérogène car adapté à chacun des patients.

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (39% de la population du registre national de la Mucoviscidose en 2015, environ 50% des adultes).

PA est un germe d'environnement et tellurique, pathogène prouvé, détecté à 10^2 ufc/ml, et probablement plus précocement par PCR, qui se développe. Il est traité systématiquement. Les souches variant à petites colonies (potentiel intracellulaire) et mucoïdes sont signalées. Les grands principes des modalités thérapeutiques sont :

- Par voie IV- Les molécules les plus utilisées le sont à posologie souvent maximale: 1- les bêta-lactamines associés ou non à un inhibiteur enzymatique bactérien : citons la ceftazidime, les penem dont le méropénème, l'association piperacilline-tazobactam , 2-les aminosides (tobramycine, amikacine) administrés suivant les recommandations de l'HAS en monodose quotidienne pour obtenir un pic efficace 1h00 après l'injection et un taux résiduel bas. La gentamycine doit être évitée du fait d'une toxicité rénale et d'une ototoxicité plus importante que les autres aminosides chez les patients ayant des administrations répétées. Des antibiotiques d'exception (colistine, doripenem) ou récent (ceftazidime + avibactam, ceftolozane + tazobactam). Certaines études pharmacocinétiques ont permis d'améliorer leur efficacité et de préciser leur conditions d'utilisation, telles les lactamine en continue ou en augmentant leur fréquence. Pour la ceftazidime en continue, les trois règles suivantes sont à respecter pour limiter la toxicité de la pyridine : la dose totale doit être administrée en deux fois 12h, en dessous de 22°C et immédiatement après reconstitution. Les temps de conservation après reconstitution doivent être obtenus auprès des laboratoires, générique par générique.

- Par voie inhalée- Les antibiotiques (tobramycine poudre ou solution, colistine poudre ou solution, aztreonam solution) sont utilisés en monothérapie et permettent d'obtenir des concentrations au moins trois fois supérieures à la CMI dans les sécrétions bronchiques.

La ciprofloxacine est le seul antibiotique par voie orale, prescrit à la dose de 30mg/kg jusqu' à 750mg x 2 par jour. La ciprofloxacine ne doit pas être utilisée en monothérapie pour éviter la sélection de souches résistantes.

Les traitements selon les infections

La primo-colonisation à PA doit être systématiquement traitée. Une nouvelle infection après au moins un an d'éradication est prise en charge comme une nouvelle primo-colonisation. Il s'agit de germes sensibles à ce stade, le traitement repose : 1-sur une bithérapie IV associant - lactamines/aminosides, dont la durée admise est 14 jours 2- une monothérapie par voie inhalée, deux fois par jour, pendant 28 jours. La tobramycine inhalée est la plus étudiée dans cette situation de primo-colonisation, et toutes les études observationnelles vont dans le même sens avec une éradication d'environ 90%. L'adhésion des cliniciens à ce schéma thérapeutique n'a pas permis aux études randomisées versus placebo d'atteindre leurs objectifs. L'association de ciprofloxacine n'a pas démontré de supériorité au schéma inhalé. Le choix des modalités thérapeutiques n'est pas défini, il dépend souvent du contexte : signes cliniques ou de gravité associés, charge bactérienne élevée par exemple. Un ECBC de contrôle est effectué à l'arrêt du traitement au laboratoire du CRCM. Au décours, il n'existe aucune recommandation à poursuivre un traitement par voie inhalé de façon prolongée, un traitement de deux mois n'étant pas supérieur à celui d'un mois. L'échec du traitement inhalé fait proposer un traitement par voie IV.

Les infections intermittentes : leur traitement varie selon les symptômes, la charge bactérienne, le retentissement fonctionnel et lésionnel ainsi que l'antibiogramme. Les schémas thérapeutiques sont similaires à ceux décrits ci-dessus.

Les infections chroniques (21% en 2015): les exacerbations (cf. chapitre « exacerbations pulmonaires») attribuées à ce germe relèvent généralement d'un traitement antibiotique par bithérapie de 14 jours ou plus par voie IV. Le choix des molécules est le plus souvent fait selon l'historique des antibiothérapies antérieures ayant entraîné une amélioration clinique, ce d'autant plus que les données de l'antibiogramme n'ont qu'une faible valeur prédictive de l'efficacité ou de l'inefficacité des antibiotiques dans ce contexte d'infection chronique. Un traitement prolongé par voie inhalée est recommandé chez ces patients pour contenir la charge bactérienne. Le schéma thérapeutique classiquement préconisé est de 28 jours, un mois sur deux, avec la tobramycine, la colistine ou l'aztréonam. La durée dépend du patient (observance) et de l'efficacité de celui-ci (échappement). La colistine peut être administrée tous les jours au moins 24 semaines. Les pratiques sont hétérogènes avec des traitements en alternance proposant une antibiothérapie inhalée tous les mois.

Staphylococcus aureus (SA) (61% des patients en 2015, Registre National de la Mucoviscidose).

Ce germe est un pathogène prouvé dans la mucoviscidose. Porté par l'homme (20% de la population), l'exposition est fréquente et inévitable. Le SA est essentiellement methi-S, peni-R (SAMS) en France, les methi-R (SAMR) concernent 7,5% des patients en 2015, rarement sécrétrice de leucocidine de Panton-Valentine. Les traitements antibiotiques utilisés sont essentiellement oraux et fonction de l'antibiogramme.

Les principales molécules utilisées sont l'amoxicilline + acide clavulanique pour les methi-S, le sulfaméthoxazole/thriméthoprim, l'acide fusidique, la rifampicine, les cyclines, le linézolide, la ciprofloxacine.

D'apparition précoce, il n'y a pas de recommandation pour un traitement systématique du portage. En effet, il s'agit, contrairement au PA, le plus souvent d'infections itératives. Une éradication des SAMR, possible facteur d'aggravation, est par contre recommandée ; au minimum par une bithérapie préférentiellement orale et prolongée, par exemple rifampicine/fucidine 3mois, et/ou associé à un traitement topique par mupirocine et des mesures d'environnement complexes. Les traitements varient selon l'antibiogramme, la tolérance médicamenteuse et les traitements antérieurs.

Les SA variant à petites colonies, à potentiel intracellulaire et plus résistant aux antibiotiques doivent être signalés, en raison de leur impact sur l'antibiothérapie (utilisation de la rifampicine par exemple).

Les exacerbations à SA relèvent d'un traitement par voie orale le plus souvent. Il existe des tableaux cliniques systémiques ou lors d'exacerbations sévères, et le recours à une antibiothérapie IV, est possible par au moins une bithérapie dont un aminoside, d'une durée de 14 jours ou plus. Les antibiotiques utilisés sont ceux recommandés en fonction de l'antibiogramme.

Les autres germes pathogènes ou potentiellement pathogènes (liste non exhaustive):

Comme tous patients, *Haemophilus influenza* (18% des patients en 2015, les *Streptococcus pneumoniae* ou autres (3,2% des patients en 2015), *Moraxella catarrhalis* sont des germes potentiellement pathogènes, et plus souvent rencontrés chez l'enfant.

Parmi les germes d'environnement, *Burkholderia cepacia* (1,8% patients déclarés en 2015) sont pathogènes, de traitement difficile associant au moins le sulfaméthoxazole-thriméthoprim. *Achromobacter xylosoxidans*, 6,3% déclarés en 2015 est multirésistant et probablement pathogène. Il n'y a pas de recommandations pour un traitement systématique de *Stenotrophomonas maltophilia* (10,3% des patients en 2015) dont la pathogénicité est discutée. Il existe des infections chroniques possiblement pathogènes et des éradications spontanées. Des cas d'exacerbations sévères ont été attribués à ce germe et traitées avec succès par ticarcilline-acide clavulanique et sulfaméthoxazole/thriméthoprim. Citons *Pandoraea sp. Multiresistant* et *Nocardia sp.* probablement pathogènes, difficile d'éradication malgré l'aide des antibiogrammes. Leur éradication est souhaitable lors d'une primo-colonisation confirmée par un deuxième prélèvement.

Cas particuliers : Chaque patient ayant une sensibilité différente aux germes de son environnement, les choix d'antibiotiques sont variables et les germes deviennent multirésistants

avec l'âge et la répétition des cures. Dans ce contexte, le recours à des médicaments d'exception (tigecycline, daptomycine, etc..) sont possibles.

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

Recherchées systématiquement au moins une fois par an, elles relèvent de milieux de culture spécifique et le diagnostic moléculaire se développe. La prévalence varie de 6,6% à 13% en France, (déclarée chez 2.2% des patients en 2015) et augmente avec l'âge. La dénutrition, une infection à aspergillus mais pas un traitement par azithromycine sont des facteurs de risque associés. Ces MNT regroupent principalement le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) comprenant *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimarea*, de croissance lente, et le complexe *M. abscessus* (MABSC, 60% des MNT) regroupant *M.a. abscessus* ; *M.a. Bollettei* ; *M.a. Massiliense*. D'autres MNT comme *M. simiae*, *M. kansasii* et *M. fortuitum*, sont rares. Des recommandations commune EU/US ont été publiées. Le diagnostic repose sur la présence au moins à deux reprises des MNT dans les expectorations ou une seule dans un LBA ou biopsie. Le traitement des MAC repose sur un macrolide (azithromycine > clarithromycine), la rifampicine et éthambutol. Un traitement par amikacine IV peut être initié en début de traitement. MABSC sont des agents très pathogènes, spontanément multi résistant et difficiles à traiter. *M.a.Massiliense* apparaît plus facile à éradiquer. Les traitements proposés reposent sur l'amikacine associé à cefoxitine, carbapénèmes, tigecycline en bi ou trithérapie IV pour une durée d'au moins 3 semaines, et l'azithromycine plus que la clarithromycine. Un traitement continu par amikacine en nébulisation associé à une quinolone et/ou une cycline et un macrolide (azithromycine) est proposé après le traitement par voie IV. Pour toutes les MNT, la durée du traitement est prolongée d'un an au décours de la négativation de l'ECBC, qui est réalisé au minimum tous les deux mois. Les cures IV peuvent être répétées en fonction de l'évolution. L'avibactam, nouvel inhibiteur enzymatique pourrait avoir un intérêt thérapeutique.

Tolérance, effets secondaires des antibiotiques et interaction médicamenteuse : Celles-ci sont prises en considération comme pour tous les patients, et sont source d'adaptation thérapeutique. Une attention doit être portée sur les génériques dont les excipients varient ainsi que les temps de conservation, pouvant modifier les protocoles. Un effet secondaire rencontré par la durée des cures et leurs récurrences est l'anaphylaxie, ou une allergie non IgE médiée. Dans certains cas, il est possible de proposer des protocoles d'induction de tolérance ou de « désensibilisation » afin de poursuivre l'utilisation d'antibiotiques majeurs. Le corollaire est que tout patient doit être averti de ce risque et de l'adrénaline est prescrite de façon systématique pour les cures à domicile. La récurrence des traitements par aminosides est à l'origine de surdités et des altérations de la fonction rénale qui doivent être surveillées. La toxicité des antibiotiques doit être surveillée de façon plus répétée dans les traitements au long cours des MNT par exemple. Les interactions médicamenteuses doivent être contrôlées, d'une part entre antibiotiques, et avec les autres traitements dont les nouvelles biothérapies.

Les autres approches thérapeutiques anti-infectieuses non antibiotiques (phages, stimulant de l'immunité innée...) sont actuellement à l'état de recherche.

4.3.4 Pathologies fongiques

Les infections fongiques sont fréquentes et augmentent dans la mucoviscidose : amélioration de la détection et identification, champignons émergents, amélioration du pronostic de la maladie, utilisation des antibiotiques à long cours et modifications des environnements. Une des difficultés et un travail en cours des mycologues et cliniciens est de déterminer les champignons pathogènes qui relèvent d'un traitement.

La recherche de champignons dans les voies aériennes se fait dans le prélèvement cytobactériologique des crachats, au moins 4 fois par an, dans le laboratoire de mycologie du CRCM. Les techniques de recherches sont les cultures, les PCR se développent, ou par spectrographie de masse. Un antifongogramme est recommandé face à l'augmentation des résistances chez les patients traités ou des résistances naturelles.

Un listing des principaux champignons est impossible compte tenu du nombre de champignons identifiés, et des progrès moléculaires qui conduisent à modifier la nomenclature. La pathogénicité des levures (*Candida albicans*, *C. glabrata* et *C. dubliniensis*), présentes chez plus de la moitié des patients, est discutée. Les champignons filamenteux sont fréquents : *Aspergillus fumigatus* (21% à 60% des patients) est le plus étudié, le complexe *Scedosporium/Pseudallescheria apiospermum* (3 à 8% des patients), les champignons émergents (*Rasamsonia sp.*). De nombreux autres micromycètes filamenteux peuvent être identifiés.

Le mode d'expression clinique est variable, le plus souvent asymptomatique à bruyant comme l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Les infections fongiques favorisent l'inflammation bronchique, la dégradation lésionnelle (imagerie) et fonctionnelle (EFR). Cette flore fongique peut être responsable d'affections aiguës sévères surtout en cas d'immunodépression associée.

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

Elle touche 5 à 25% des patients avec une prévalence qui augmente avec l'âge. Elle est responsable d'une dégradation importante de la fonction respiratoire et d'aggravations des bronchectasies. Son diagnostic est difficile car initialement paucisymptomatique ou non spécifique jusqu'à des exacerbations sévères avec détresse respiratoire ou des crises d'asthme ; les critères diagnostiques non consensuels sont source d'une sous-estimation et d'un possible sous-traitement.

Le diagnostic d'ABPA repose sur l'association de plusieurs critères (annexe 6). Le risque d'ABPA existe précocement et ses critères sont recherchés au minimum une fois par an. Ils comprennent le dosage des IgE totales, IgE spécifiques, la numération formule sanguine (éosinophilie), une sérologie par immunoprécipitation et de plus en plus un dosage des IgG spécifiques par ELISA, des tests épicutanés aspergillus. L'apparition d'un de ces critères nécessite une surveillance plus

fréquente, jusqu'à tous les 3 mois, afin d'évaluer au mieux les indications thérapeutiques ; en cas d'élévation des taux d'anticorps ou de suspicion d'ABPA.

L'ABPA est considérée comme la forme d'expression la plus fréquente des infections aspergillaires, mais la présence d'IgG oriente vers des formes aspergilloses infectieuses, bronchiques ou semi-invasives. La classification est difficile, les IgG étant souvent présentes dans les ABPA. 3 classes ont été proposées sur la détection d'*Aspergillus* dans l'expectoration : la positivité de la sérologie, la présence d'IgE spécifiques, et l'élévation des IgE totales : 1) la sensibilisation, 2) l'ABPA et 3) la bronchite aspergillaire. La présence de lésions à l'imagerie (ERJ) compatibles avec une aspergillose chronique milite pour l'existence de formes semi-invasives.

Le traitement de référence de l'ABPA est la corticothérapie per os (prednisolone 1 à 2mg/kg/j) pour une durée moyenne d'au moins 2 mois. Il existe des formes cortico-dépendantes. Les effets secondaires de la corticothérapie systémique font proposer des schémas thérapeutiques comme la corticothérapie alternée (1 jour sur deux) ou en bolus IV pendant 3 jours chaque mois.

Les antifongiques sont souvent administrés. Leur utilisation va dépendre des marqueurs biologiques, de l'imagerie ou de l'évolution clinique, afin de traiter l'infection qui peut être précoce (présence d'*aspergillus* dans les voies aériennes) et baisser la charge antigénique associée. Les études randomisées sont inexistantes car très difficiles à mener compte tenu du faible nombre de patients et de l'absence de consensus sur la signification des marqueurs. Le choix des molécules et éventuellement de leur posologie dépend du champignon à traiter, du fongigramme, de la gravité du tableau clinique, de l'échappement clinique ou biologique au traitement en cours dues aux variations individuelles de biodisponibilité ou l'apparition de résistances, des effets secondaires ou des contre-indications liées aux comorbidités (par ex hépatiques), et des formes galéniques disponibles, en particulier chez l'enfant. Tous les antifongiques peuvent être utilisés.

Les dérivés azolés sont les plus utilisés, par leur disponibilité par voie orale. Il est important de rechercher les interactions médicamenteuses, dont celles avec les corticoïdes inhalés pouvant altérer la fonction surrénale (dépistage clinique) et les nouvelles thérapeutiques. Une surveillance des taux sériques est recommandée.

L'itraconazole est le plus utilisé en première intention et pourrait améliorer la réponse aux corticoïdes. La posologie est de 10mg/kg/j per os en deux prises, ou 200mg deux fois par jour chez pour une durée en général de 4-6 mois. Une surveillance des taux sériques au pic et surtout résiduels d'itraconazole et d'hydroxyitraconazole est recommandée pour adapter la posologie.

Le posaconazole avec la mise à disposition récente de comprimés gastro-résistant a amélioré la constance de sa biodisponibilité.

Le voriconazole : Malgré son excellente CMI sur *Aspergillus fumigatus*, son utilisation est limitée par la fréquence de photosensibilisation sévère dans la mucoviscidose, photosensibilisation augmentant le risque secondaire de dysplasie ou cancer de la peau. La survenue de

photosensibilisation doit faire arrêter le traitement. Une prévention est recommandée par des crèmes solaires et protection des zones découvertes.

Les echinocandines sont essentiellement la caspofongine dont les effets secondaires hépatiques sont fréquents et la mycafongine, ces deux molécules sont actuellement uniquement par voie intraveineuse.

L'amphotéricine B est moins utilisée, devenue un antifongique de recours dont la tolérance rénale chez ces patients exposés régulièrement aux aminosides est une préoccupation. Son utilisation par voie inhalée est proposée, une étude est en cours.

De nouveaux antifongiques sont attendus.

Les autres recours thérapeutiques :

L'Omalizumab (anti IgE) a été rapporté de façon observationnelle comme traitement efficace dans des formes non contrôlées par les corticoïdes ou des formes cliniques d'asthme, avec une épargne corticoïde.

Les bronchodilatateurs et la corticothérapie inhalée sont parfois nécessaires, en particulier lors des ABPA avec asthme.

Les autres situations

Une colonisation sinusienne notamment à *Aspergillus* est possible et doit être recherchée. Elle est prise en compte dans le bilan pré-greffe.

Les infections mycologiques invasives à partir des voies d'abord centrales dont les chambres implantables sont possibles, elles sont traitées selon les recommandations sur les infections invasives systémiques, ou de façon adaptée selon le champignon mis en cause.

Citons les candidoses génitales (vaginite, balanite), cutanées et buccale favorisée par les traitements antibiotiques et corticothérapie inhalée.

4.3.5 Infections virales respiratoires

Elles sont aussi fréquentes que chez les sujets non atteints de mucoviscidose : entre 1 et 2 épisodes/patients/an chez les adultes; entre 2 et 6 chez les enfants. Enfants ou adultes, les infections virales respiratoires (IVR) sont le facteur déclenchant identifié de 40 à 60% des exacerbations dans la mucoviscidose (MV). Sous estimées, les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Chez l'enfant, la rhinorrhée est souvent retrouvée dans les jours précédents le début de l'exacerbation. Des signes d'infections des voies aériennes supérieures peuvent aussi être retrouvés chez les adultes. La fièvre est rarement présente. Les virus incriminés dépendent de l'âge, le rhinovirus humain étant le plus fréquemment rapporté (> 70%). Les virus épidémiques, Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez le nourrisson et la grippe à tous âges sont responsables d'exacerbations. Leur détection se fait soit par immunofluorescence (VRS, metapneumovirus, parainfluenza, influenza, adénovirus) ou par PCR multiplex (les précédents, rhinovirus/enterovirus ; bocavirus, coronavirus) sur sécrétions nasales par écouvillonnage. Des facteurs de risque ont été identifiés tels que la dénutrition, une fonction respiratoire altérée, un

diabète, le jeune âge. Les IVR sont susceptibles de modifier l'écologie microbienne des voies aériennes. Elles favoriseraient l'implantation et la colonisation des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa* (PA) et la croissance de bactéries telles qu'*Haemophilus influenzae* (HI), *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Chez les patients colonisés chroniques par PA, les IVR favorisent la libération de PA à partir du biofilm et la multiplication de bactéries telles que PA ou HI.

Prise en charge thérapeutique : Il est recommandé de débiter un traitement antibiotique ciblant les germes dont le patient est habituellement porteur, même lorsque la nature virale de l'exacerbation est attestée. Les virus modifient l'écologie microbienne et les surinfections bactériennes sont fréquentes dans ce contexte. Les traitements symptomatiques des exacerbations s'ajoutent à la prise en charge. Les antiviraux sont principalement actifs sur les virus de la grippe. L'utilisation de l'amantadine et de la rimantadine n'est plus recommandée du fait d'effets indésirables fréquents, de l'absence d'efficacité sur les virus de la grippe de type B et de la résistance acquise de la quasi-totalité des virus de type A circulant actuellement. Malgré un nombre d'essais clinique insuffisant d'essais cliniques dans la mucoviscidose, l'administration précoce de zanamivir ou oseltamivir, deux inhibiteurs de la neuraminidase, est recommandée.

Moyens de prévention généraux : il s'agit de limiter la fréquentation des lieux de promiscuité évitable en période épidémique (transport en commun, grande surface etc...), éviter si possible les modes de garde collectif (crèche) chez les nourrissons, éviter les embrassades, serrage de main, rester à distance des personnes (> 2 mètres) avec les sujets présentant des infections virales, lavage des mains avec l'utilisation régulière de gels hydroalcooliques (++) , port d'un masque facial de type chirurgical. Ces mesures sont nécessaires mais non suffisantes, l'excrétion virale pouvant être asymptomatique et le risque de contamination non identifiable.

Les vaccins : La vaccination antigrippale est recommandée dès l'âge de 6 mois (Annexe 7). Avant cet âge, il est recommandé de vacciner l'entourage proche (parents, fratrie, assistante maternelle le cas échéant). Ne pas oublier la vaccination contre la rougeole, autre virus respiratoire.

Le palivizumab (anticorps monoclonal murin humanisé anti-VRS) n'est pas recommandé de façon systématique. Une méta-analyse récente conclut au manque de données sur l'intérêt de cette immunoprophylaxie chez les nourrissons atteints de mucoviscidose. Son administration peut être discutée au cas par cas (en fonction de l'environnement, de l'âge de l'enfant, de l'état nutritionnel et respiratoire, des pathologies associées, ...).

4.3.6 Inflammation, utilisation des anti inflammatoires et de l'azithromycine

Remarques préliminaires

L'inflammation précoce, excessive et chronique des voies respiratoires est un élément primordial dans la mucoviscidose. Elle se caractérise par la présence d'une population cellulaire composée

essentiellement de polynucléaires neutrophiles. Elle est compartimentalisée, se limitant aux voies respiratoires et sa lumière, et intéresse peu les espaces alvéolaires.

L'inflammation pulmonaire est présente dès la petite enfance, et précède les signes cliniques. Elle est nettement majorée par la surinfection bactérienne des voies aériennes.

Elle est impliquée dans le développement de bronchectasies puis dans la destruction du parenchyme pulmonaire ; ainsi que dans l'apparition d'une hyperréactivité bronchique, retrouvée chez près de la moitié des patients.

Enfin, la modulation de l'inflammation pourrait perturber les fonctions immunitaires. Il est donc important d'évaluer le rapport risque-bénéfice de chaque traitement.

Azithromycine per os (au long cours, à faible dose)

L'azithromycine est un traitement reconnu en raison de ses effets anti-inflammatoires démontrés dans le cadre d'études de grade A chez l'enfant et intégré dans les recommandations internationales. En France il est utilisé hors AMM dans la MV.

Ce traitement est à discuter chez tous les patients atteints de la forme classique de mucoviscidose, à partir de l'âge de 6 ans, quel que soit le statut bactériologique (en dehors des infections à mycobactéries atypiques).

Il est indiqué au cas par cas dans les formes mineures, et déconseillé en cas d'atteinte hépatique ou rénale sévère.

Il est conseillé d'inclure un ECG avant la mise en route de ce traitement.

Posologie : Chez les patients âgés de plus de 6 ans, pesant moins de 40 kg, la posologie journalière est de 250 mg en une seule prise par voie orale (3 fois par semaine) (accord fort). Chez les patients de plus de 40 kg, la posologie journalière est de 500 mg en une seule prise par voie orale (3 fois par semaine) (accord relatif, notamment chez l'adulte).

La durée optimale du traitement n'est à ce jour pas connue avec précision. Les études ont été réalisées sur des durées de 6-12 mois. Un épuisement de son effet à long terme est parfois évoqué, si bien que certains auteurs préconiseraient des durées de traitement de 6-12 mois, voire saisonnier.

Une surveillance clinique de la tolérance (nausées, diarrhée, rash cutané, acouphènes, surdité, arthropathie) est recommandée, sans accroître le rythme de surveillance de la flore bactérienne.

Une surveillance mycologique (ECBC, colonisation aspergillaire, ABPA) est nécessaire.

Corticoïdes inhalés

Ils sont indiqués en cas d'asthme avec des antécédents personnels ou familiaux d'atopie et/ou de signes d'hyperréactivité bronchique.

Les corticoïdes inhalés ne sont pas indiqués en première intention du traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Les posologies doivent être celles utilisées dans l'asthme, en recherchant la dose minimale efficace, et adaptées au contrôle des symptômes.

Il n'est pas recommandé d'accroître le rythme de surveillance de la flore bactérienne et mycologique des crachats des patients, ni de réaliser de surveillance ophtalmologique pour la survenue de cataracte.

En cas de prise prolongée (plus de 6 mois) à des posologies élevées, il est recommandé de surveiller l'ostéodensitométrie, ainsi que l'axe corticotrope lorsque le patient est sous traitement concomitant d'itraconazole.

Indométhacine

L'ibuprofène à haute dose diminue la vitesse d'aggravation de la fonction pulmonaire chez des jeunes enfants atteints de mucoviscidose. Son utilisation est limitée par une mauvaise adhésion au traitement, les risques potentiels au niveau rénal et gastrique, et la nécessité d'une surveillance des taux sanguins.

4.3.7 Prise en charge de la pathologie ORL

La pathologie rhino-sinusienne dans la mucoviscidose est diffuse et partage la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire : déshydratation du mucus à la surface de l'épithélium des fosses nasales et des sinus, altération du battement ciliaire, inflammation et infections bactériennes dont à *Pseudomonas aeruginosa* ou fongique tel aspergillus. Les sinus peuvent être un foyer de colonisation bronchique. L'examen ORL fait partie de l'examen clinique du patient atteint de mucoviscidose et doit être réalisé au moins une fois par an par un spécialiste ORL. Il faut rechercher systématiquement une obstruction nasale diurne ou nocturne, une rhinorrhée muqueuse ou purulente antérieure ou postérieure, des céphalées ou des troubles de l'odorat, un hypertélorisme évocateur d'une atteinte sinusienne.

Evaluation de l'atteinte rhinosinusienne

La rhinoscopie antérieure recherche une hypertrophie des cornets ou une déviation septale. La nasofibroscope est l'examen essentiel pour rechercher des polypes et observer les méats moyens, où se drainent les sinus maxillaires et l'ethmoïde antérieur. La mise en évidence de sécrétions purulentes implique un prélèvement bactériologique selon les recommandations faites pour les sécrétions des voies aériennes.

L'imagerie de référence est le scanner du massif facial indiqué lorsque qu'une intervention chirurgicale sinusienne est programmée ou devant une suspicion de mucocèle sinusienne (elles sont rares) souvent révélée par des céphalées. Il s'agit d'une rétention « kystique » de mucus dans une cavité sinusienne pouvant lyser les parois osseuses environnantes, et être source de complications orbitaires ou cérébrales suivant leur localisation.

La consultation ORL est complète et comprend l'examen de également :

- L'audition, pour rechercher les effets ototoxiques médicamenteuses
- Otologique
- Larynx et pharynx : modification de la voix secondaires aux thérapeutiques inhalées, les conséquences ORL du RGO, fréquent dans la mucoviscidose.

Traitement des atteintes rhinosinusiennes

Le lavage quotidien des fosses nasales avec du sérum physiologique isotonique, éventuellement tiède, (sérum salé physiologique préférable aux préparations maisons) afin d'améliorer le drainage mucociliaire : au minimum 60 mL d'eau salée par narine pour les adultes et 10 à 30 mL par narine pour les enfants, administré par un côté, la tête penchée sur le côté et en avant (4,6). Les systèmes de lavage sont multiples (pipettes, seringues, kits de lavage tels le rhinolaveur) et doivent être adaptés à l'âge. Il faut veiller à bien nettoyer et stériliser les dispositifs (exemples d'une fiche d'information sur la désinfection issue du réseau EMERAA (Ensemble pour la prise en charge de la mucoviscidose en Rhône-Alpes/Auvergne), (annexe 8).

La corticothérapie locale, au minimum 3 mois, permet de faire diminuer le volume des cornets et la taille des polypes. L'instillation est réalisée 20 minutes après le lavage de nez, dans la narine, sur la paroi externe, près du cornet moyen.

Les traitements antibiotiques locaux sont administrés par aérosols soniques spécifiques nébulisés avec un embout nasal et dont la granulométrie est adaptée. Les appareils à visée pulmonaire ne sont pas adaptés. L'antibiothérapie est adaptée aux germes ciblés. Les aminosides sont les plus utilisés, pendant une durée de 14 à 21 jours ; Les posologies sont mal codifiées.

La chirurgie sinusienne : Elle se réalise par voie endoscopique (méatotomie moyenne, évidemment ethmoïdal) et proposée lorsque les méats sinusiens sont obstrués par des polypes qui ne permettent pas l'accès de ces régions. La chirurgie sinusienne seule n'a d'intérêt que si elle est accompagnée d'un traitement local régulier au long cours.

4.3.8 Accompagnement psychologique

L'accompagnement psychologique fait partie intégrante de la prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de mucoviscidose tout au long de leur parcours de soins et de vie. Le travail du psychologue ou du psychiatre permet d'accompagner et soutenir le patient et sa famille.

Ce travail permet de libérer la parole dans un contexte de neutralité bienveillante, de mettre du sens sur ce qui est vécu, ressenti, parfois lors des moments de plus grande vulnérabilité, de découragement et de moindre observance. L'accompagnement psychologique participant à l'éducation thérapeutique.

La consultation psychologique fait partie dès le plus jeune âge de la consultation pluridisciplinaire au sein du CRCM et vise à repérer et prévenir les complications psychologiques et psychiatriques des patients et de leur entourage :

- dès l'annonce du diagnostic initial de la maladie mais aussi lors des différentes annonces au cours de sa maladie : primo-infections, cures intraveineuses, hospitalisations, augmentation des soins (oxygénothérapie, gastrostomie, etc..), diagnostic associés (diabète...), projet de transplantation voire fin de vie

- à chacune des grandes étapes de la vie pouvant entraîner des troubles de l'adaptation: insertion scolaire, intégration dans groupe de pairs, problématique de l'adolescence, transition du service pédiatrique au service adulte, insertion professionnelle, parentalité, vieillissement,...

Les moyens mis en œuvre au niveau du CRCM sont les suivants :

- Bilans médicaux systématiques et à la demande
- Consultations auprès d'un psychologue ou auprès d'un psychiatre
- Entretiens annuels (possibilité de faire passer des échelles de qualité de vie et mesure des troubles de l'humeur)
- Education thérapeutique individuelle et de groupe
- Psychothérapie brève ou au long cours, individuelle, familiale ou de groupe
- Traitements médicamenteux.

4.3.9 Nouvelles thérapeutiques

Les traitements pharmacologiques de la protéine CFTR représentent de nouvelles perspectives de traitement dans la mesure où les traitements disponibles jusqu'à récemment étaient uniquement symptomatiques. A l'heure actuelle, l'Ivacaftor (Kalydeco®) est indiqué pour les patients de plus de 6 ans porteurs d'au moins une mutation de classe III. La posologie est de un comprimé à 150 mg 2 fois par jour, à prendre avec un repas riche en graisses. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012 pour la mutation G551D et en 2015 pour 8 autres mutations plus rares (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, et G1349D). Une extension d'AMM européenne a été obtenue pour les enfants de 2-5 ans.

Cette molécule potentiatrice de CFTR permet l'ouverture du canal CFTR à la membrane cellulaire et permet une amélioration de 10% du VEMS en moyenne chez les patients de plus de 12 ans, une diminution des exacerbations respiratoires et une prise de poids.

La surveillance du bilan biologique hépatique est recommandée à un mois de l'initiation du traitement, puis tous les 3 mois la première année et ensuite une fois par an. Un examen ophtalmologique est recommandé avant la mise sous traitement chez l'enfant afin d'éliminer une cataracte.

L'association de l'ivacaftor avec le lumacaftor (médicament correcteur facilitant l'acheminement de CFTR à la membrane cellulaire) a permis une amélioration modérée du VEMS et une diminution des exacerbations respiratoires chez des patients de plus de 12 ans homozygotes pour la mutation phe508del. Ce traitement est commercialisé sous le nom d'Orkambi®, depuis décembre 2015, à la dose de 2 comprimés matin et soir; chaque comprimé contient 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor. En septembre 2016, aux Etats-Unis, la FDA a autorisé l'extension d'AMM de l'Orkambi® pour les 6-11 ans.

Une surveillance du bilan biologique hépatique est indiquée à 1 mois, puis tous les 3 mois la première année. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des manifestations d'oppression thoracique et de bronchospasme. L'ivacaftor et le lumacaftor présentent des interactions avec de nombreux médicaments, dont la rifampicine et des antifongiques (itraconazole et voriconazole en particulier).

Dans l'état actuel des connaissances, la grossesse est contre-indiquée lors de la prise de ces traitements bien qu'aucun effet tératogène n'ait été rapporté chez l'animal.

La surveillance à long terme en vie réelle des patients traités est particulièrement importante, tant pour détecter d'éventuels effets indésirables que pour confirmer le maintien de l'efficacité respiratoire et extra-respiratoire au long cours.

Il est probable que d'autres molécules correctrices de CFTR, déjà disponibles ou encore à l'étude, utilisées seules ou en combinaison arriveront dans les prochaines années sur le marché.

Des informations complémentaires sont disponibles en annexe 9.

4.3.10 Réhabilitation respiratoire

Définition/objectifs

La réhabilitation respiratoire, est un programme encadré par une équipe multi-professionnelle, alliant une éducation thérapeutique et un réentraînement à l'effort. Les objectifs généraux d'un tel programme sont : la prise en charge des conséquences extra-pulmonaires de la maladie respiratoire, l'apprentissage et l'acquisition de compétences par le patient à optimiser la gestion de sa maladie. Pour le patient atteint de mucoviscidose, l'activité physique fait partie de la prise en charge thérapeutique, et les CRCM doivent avoir un rôle de facilitateur de l'AP et de l'éducation nutritionnelle des patients, quel que soit leur âge et le stade de leur maladie. Des structures habilitées pour la réhabilitation en mucoviscidose, disposant d'équipes multi-professionnelles formées et qualifiées doivent être identifiées et soutenues, sur l'ensemble du territoire national, afin de répondre aux besoins de tous les patients, à chaque étape de leur parcours de soins.

Bénéfices d'une activité physique régulière ou d'un réentraînement à l'effort

Dans la mucoviscidose, l'efficacité thérapeutique de l'exercice ou de l'activité physique (AP) régulière et les bénéfices du réentraînement à l'effort sur l'aptitude aérobie et la fonction pulmonaire sont reconnus (annexe 10).

Indications

La réhabilitation respiratoire s'adresse :

- A tout patient, quel que soit son âge, pour l'aider à ancrer une AP régulière dans son quotidien le plus tôt possible, quand le statut infectieux et inflammatoire est encore bas

- Au patient présentant des symptômes à l'effort (dyspnée, désaturation en oxygène), à tout patient à un stade avancé de la mucoviscidose, notamment à l'insuffisant respiratoire, oxygène-dépendant, ou au patient en pré et post greffe
- La période d'exacerbation n'est pas une contre-indication à la réhabilitation mais il faudra adapter l'intensité ou la fréquence des exercices prescrits.

Modalités pratiques

Toute réhabilitation respiratoire se décline en réentraînement à l'effort et éducation thérapeutique. Elle est précédée par une évaluation médicale complète, et une quantification de l'AP habituelle du patient.

Evaluation médicale

Elle est obligatoire et permet notamment de préciser les contre-indications médicales à l'AP et les précautions à prendre.

Les examens minimums recommandés sont :

- Un examen médical complet, un ECBC, une exploration fonctionnelle de repos, classiquement tous les 3 mois
- Une exploration fonctionnelle d'exercice (EFX), réalisée sur cycloergomètre, avec une incrémentation progressive de la charge d'effort selon le protocole de Godfrey. Cet examen comprendra au minimum un ECG et un enregistrement de la SpO₂ d'effort. Si possible une mesure des échanges gazeux et de la VO₂max sera faite. Cet examen sera réalisé idéalement tous les ans à partir de l'âge de 10 ans
- Les tests de terrain (test de marche de 6 minutes, test en navette, step test) ne permettent pas de se passer d'une EFX pour déterminer les risques potentiels liés à un réentraînement et les origines de la limitation à l'effort
- Une évaluation de kinésithérapie respiratoire
- Une évaluation nutritionnelle, avec au minimum mesure du poids et de la taille, calcul de l'indice de masse corporelle et l'estimation de la consommation alimentaire par un diététicien-nutritionniste
- Une évaluation de la qualité de vie, un bilan psychosocial et professionnel, effectués dans le cadre du diagnostic éducatif préalable à l'éducation thérapeutique.

Chez le patient oxygène-dépendant et/ou en attente de transplantation, des examens spécifiques sont à ajouter :

- Une mesure de l'hyperinflation de repos
- Une EFX sans mesure des échanges gazeux mais avec mesure de l'ECG, de la SpO₂ et de la pression artérielle, et avec une gazométrie d'effort
- Un test de marche de 6 minutes, avec surveillance SpO₂ et ajout d'oxygène si SpO₂ < 92%

- Un testing musculaire périphérique
- Une échographie cardiaque, avec recherche d'HTAP.

Quantification de l'activité physique

Les recommandations des modalités d'évaluation ont été faites par des groupes d'experts français et européens. La quantification peut se faire par questionnaire ; parmi ceux disponibles en français, celui retenu est celui de Baecke, mais également par des détecteurs de mouvements (accéléromètres ou podomètres) ; l'ergonomie et le coût des de ces détecteurs de mouvements devraient en faciliter l'utilisation.

Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique « explore » différents domaines : hygiène, ventilation (abdomino-diaphragmatique), nutrition, hydratation et supplémentation en sel, adaptation du régime alimentaire et de la posologie d'insuline chez le diabétique, bien-être psycho-social.

Elle débute par un diagnostic éducatif initial, qui permet de préciser les objectifs attendus de la réhabilitation et du réentraînement à l'effort, ainsi que les modes et lieux de la réhabilitation (ambulatoire ou centre spécialisé). La multidisciplinarité de l'équipe éducative est un atout.

A tous les âges, on encouragera une culture sport, en faisant connaître les bienfaits de l'AP et l'impact sur la qualité de vie et la survie. On guidera le patient dans un choix d'activités, intégrées dans son quotidien qui lui permettront d'augmenter son niveau d'AP, en privilégiant l'aspect plaisir. Un consensus récent préconise un temps d'AP modérée à vigoureuse quotidienne de 60 minutes pour les enfants et adolescents.

Un réentraînement à l'effort, différent chez l'enfant et l'adulte.

Les AP ou exercices prescrits sont définis en amont avec le patient, en termes « FITT » (Fréquence, Intensité, Type et Temps /durée des exercices) et en termes d'objectifs à atteindre. Les éducateurs sportifs spécialisés en activité physique adaptée (APA) sont formés pour encadrer et stimuler l'AP chez les patients atteints de maladie chronique.

Les recommandations pratiques (programme initial et suivi) sont précisées en annexe 11. Le respect de ces recommandations rend la pratique de la réhabilitation respiratoire très sûre et ce même pour des patients adultes à un stade avancé de l'insuffisance respiratoire.

La place des séjours en centre de réhabilitation respiratoire dans le parcours du patient et les conditions requises pour les centres assurant ces programmes sont précisés en annexe 12.

La pratique physique à long terme, au-delà de la phase de réhabilitation doit être envisagée dès le début du programme ; il faut favoriser l'intégration au quotidien des AP proposées et le changement de mentalité vis-à-vis de l'exercice. L'éducation thérapeutique est ici une aide majeure.

4.3.11 Croissance et os

Retard de croissance et retard pubertaire

Tout enfant doit avoir une courbe de croissance actualisée dans son dossier. L'âge osseux doit être surveillé à partir de 8 ans et contrôlé chaque année ensuite en cas de retard.

Le développement pubertaire doit être évalué au minimum 2 fois par an en période pré et per pubertaire. Le retard pubertaire, défini par une absence de développement de bourgeon mammaire à partir de l'âge de 12 ans chez la fille ou d'augmentation du volume testiculaire chez les garçons après 13 ans, doit être dépisté systématiquement.

Un retard pubertaire ou un retard de croissance inexplicé ou sévère justifient un avis endocrinopédiatre. Le recours à un traitement par hormone de croissance relève d'un avis d'expert.

Complications osseuses, articulaires et musculaires

L'évaluation de la Densité Minérale Osseuse (DMO) se fait par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) sur le corps entier (hors crâne) et le rachis lombaire, en tenant compte chez le sujet de moins de 20 ans du stade pubertaire, de l'âge statural et/ou de l'âge osseux. Il est exprimé en Z-score par rapport à la moyenne de la population de référence pour les sujets de moins de 20 ans. L'expression de la DXA en T-score n'est possible que chez le sujet de plus de 20 ans.

L'ostéodensitométrie est recommandée à partir de 8 ans tous les 2 à 5 ans si le Z-score est supérieur à -1, tous les 2 ans si le Z-score est entre -1 et -2, et tous les ans si le Z-score est inférieur à -2 ou en cas de fracture de bas grade, de facteur de risque de fragilité osseuse ou avant début de traitement spécifique de la déminéralisation osseuse.

Tous les ans, un bilan phosphocalcique, comportant le dosage de 25-hydroxy vitamine D, PTH, calcémie, phosphorémie et calciurie, doit être réalisé. Le taux de 25-hydroxy vitamine D doit dans tous les cas être supérieur à 20 ng/ml et, de façon optimale, supérieur à 30 ng/ml, notamment dans les périodes d'accrétion osseuse (avant 5 ans, pendant la période pubertaire, chez le jeune adulte) et chez les sujets transplantés.

Les tassements vertébraux doivent être recherchés par radiographie de profil du rachis en cas de DMO < -2 avec douleur dorsale et/ou diminution de taille.

Le traitement repose sur la prévention des facteurs de risque : déficit en vitamine D, balance calcique négative, retard pubertaire et hypogonadisme, comorbidités (infection pulmonaire, dénutrition, diabète), et possiblement déficit en vitamine K.

L'administration de vitamine D₃ doit être favorisée, sous forme de bolus (UVDose[®]) ou d'administration quotidienne (Adrigyl[®], Zymaduo[®], en débutant par 1000-2000 UI/j chez le nourrisson et 1000 à 5000 UI/j ensuite). Une administration quotidienne de Vitamine K est conseillée, en débutant par 0,5 mg à 2 mg chez le nourrisson et 1 à 10 mg chez l'enfant plus âgé. Les activités physiques favorisent la minéralisation. En cas d'hypogonadisme, un traitement substitutif peut être envisagé. Il justifie d'un avis spécialisé.

Le traitement par biphosphonates doit être discuté au cas par cas avec un médecin expert. Il est encadré par une DXA avant le début du traitement et à 6 mois. Il est réservé aux indications suivantes :

- chez l'enfant : Z-score DMO rachis ou corps entier < -2 en association avec une ou plusieurs des situations suivantes a) fractures après traumatisme de bas grade ou tassements vertébraux ; b) transplantation d'organe en attente ou réalisée ; c) corticothérapie systémique continue ≥ 3 mois.

- chez l'adulte, dans une ou plusieurs des situations suivantes : a) fracture après traumatisme de bas grade ; b) Z-score DMO rachis ou hanche < -2 et perte osseuse anormale ($>4\%$ par an) malgré un traitement adapté ; c) Z-score DMO rachis ou hanche $< -1,5$ et transplantation d'organe en attente ou réalisée ; d) Z-score DMO rachis ou hanche $< -1,5$ et corticothérapie systémique continue ≥ 3 mois. Il doit être associé à une contraception efficace chez la jeune femme.

4.3.12 Fertilité et suivi gynécologique

La stérilité concerne environ 97 % des hommes atteints de mucoviscidose. Chez la femme atteinte de mucoviscidose il n'y a pas d'anomalie anatomique du tractus génital. La fertilité féminine est généralement conservée, parfois diminuée. Le taux global de fertilité reste discuté.

Stérilité masculine

Elle est liée à une absence bilatérale des canaux déférents presque constante et responsable d'une azoospermie excrétoire en lien direct avec l'anomalie génétique. Le diagnostic est confirmé par l'examen clinique, le spermogramme (azoospermie, volume d'éjaculat $< 1\text{ml}$ et pH acide) et le profil hormonal (hormone folicullo-stimulante, hormone lutéinisante, testostérone) normal.

La prise en charge dans un centre de PMA agréé en lien avec le CRCM propose le prélèvement de sperme épидidymaire par aspiration microchirurgicale ou percutanée pour injection intracytoplasmique (ICSI) après induction d'ovulation et prélèvement d'ovocytes de la conjointe. Une cryopréservation spermatique peut être proposée. En cas d'échec, l'utilisation de sperme de donneur ou l'adoption peuvent être des alternatives. Le taux de naissances vivantes après ICSI dans le contexte de mucoviscidose est estimé à environ 50%.

L'information des patients doit être donnée systématiquement car les études montrent que les patients connaissent peu les solutions de prise en charge.

Fertilité féminine

Les causes d'hypofertilité sont des cycles anovulatoires, des troubles hydroélectrolytiques et des anomalies de viscosités des sécrétions utérines et de la glaire cervicale.

Les grossesses spontanées restent cependant fréquentes et il est important d'en informer les adolescentes et les jeunes adultes afin de proposer une contraception adaptée.

En cas d'infertilité, un bilan étiologique sera proposé dans un centre de PMA agréé en lien avec le CRCM. Les méthodes d'assistance médicale proposées dépendent de la cause supposée et peuvent être une insémination du sperme du conjoint parfois associée à une stimulation ovarienne ou une fécondation *in vitro*.

Un conseil génétique doit être proposé systématiquement à tous les couples pour évaluer le risque de mucoviscidose chez les enfants à venir.

Suivi gynécologique

Un suivi gynécologique régulier est recommandé, de façon annuelle, comme chez les femmes de la population générale, permettant le dépistage du cancer du col de l'utérus, la mise en place et la surveillance de la contraception, la prise en charge d'éventuelles complications (mycoses à répétitions, troubles urinaires...).

Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus

- Le dépistage par frottis est préconisé entre 25 et 65 ans, chez les femmes sexuellement active ou ayant été sexuellement active, vaccinées ou non contre le papillomavirus. Le rythme préconisé des frottis est de 3 ans après deux frottis normaux à un 1 an d'intervalle. Chez les femmes transplantées, un démarrage anticipé du dépistage (avant l'âge de 25 ans) doit être discuté, et la fréquence des frottis est annuelle
- Les patientes atteintes de MV peuvent être vaccinées contre les infections à papillomavirus humain selon les recommandations générales en vigueur ainsi que certaines populations à risque associé.

Contraception

Une contraception efficace doit être mise en place chez toutes les jeunes femmes ayant une activité sexuelle afin d'éviter les risques de grossesse non désirée. Il n'existe pas de contre-indication particulière aux différentes contraceptions liée à la mucoviscidose. Quelques spécificités méritent d'être précisées.

L'utilisation du préservatif est recommandée pour la prévention des MST chez les jeunes femmes ayant des partenaires multiples, une MST pouvant retarder un projet de transplantation.

En cas de transplantation, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin (stérilet) est possible, mais le risque d'infection génitale haute dans les semaines suivant l'insertion du stérilet doit être pris en compte. Le stérilet au Levonorgestrel doit être préféré au stérilet au cuivre compte tenu du risque potentiel d'échec contraceptif lié à l'utilisation d'immunosuppresseurs et d'anti-inflammatoires. Une contraception tubaire définitive peut être discutée chez les femmes n'ayant pas ou plus de projet de grossesse.

L'utilisation des estroprogestatifs est possible, y compris chez les femmes transplantées, sauf en cas de diabète compliqué ou durant depuis plus de 20 ans, ou associé à d'autres facteurs de risques vasculaires.

4.4 Éducation thérapeutique

Quelques points clés

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une démarche de sensibilisation, d'information et d'apprentissage s'adressant aux patients selon leur âge et à leur famille. C'est un processus continu, intégré aux soins, centré sur le patient et favorisant son autonomie. Elle participe à l'amélioration de la santé du patient et de sa qualité de vie.

Dans la loi Hôpital Santé Territoire de 2009, l'ETP est considérée comme un droit pour tous les patients atteints de pathologie chronique. Les programmes d'ETP sont autorisés par l'Agence Régionale de Santé, soumis à des autoévaluations annuelles et à une évaluation quadriennale, conditionnant leur renouvellement.

La mucoviscidose est une maladie chronique grave évolutive, qui touche plusieurs organes. Les patients/parents ont par conséquent un grand nombre de compétences à acquérir.

L'ETP est proposée à tout âge y compris aux parents dès le dépistage néonatal ou le diagnostic. Elle est poursuivie tout au long de la vie du patient avec des moments- clés en fonction de l'âge, des étapes de la maladie et des projets des patients.

L'ETP est structurée en 4 étapes : le diagnostic éducatif, le programme personnalisé, la mise en œuvre de séances, l'évaluation. Elle nécessite un temps spécialement dédié et est généralement réalisée par les membres de l'équipe pluridisciplinaire du CRCM (médecin, infirmier(e), kinésithérapeute, diététicien(ne), psychologue, assistant(e) sociale(e)), formés à l'ETP.

Les séances d'ETP peuvent être individuelles ou collectives.

L'ETP doit permettre de créer une « alliance thérapeutique » cela contribue à la décision médicale partagée.

La mucoviscidose : quelles compétences pour les patients ?

L'éducation thérapeutique porte sur les connaissances de la maladie dans les domaines respiratoire, de l'hygiène, de la nutrition et de la génétique (savoir), sur les compétences

gestuelles (savoir-faire) et sur les compétences d'adaptation (savoir-être). On parle aussi de compétences d'autosoins (savoir et savoir-faire) et de compétences psychosociales (savoir-être). Ces compétences sont définies dans un référentiel (<http://etp.centre-referance-muco-nantes.fr/>) Des exemples d'objectifs dans le domaine respiratoire, nutritionnel,... sont disponibles en annexe 13.

La nécessité d'évaluer

L'évaluation des acquisitions en termes de compétences d'autosoins et de compétences d'adaptation est une étape essentielle.

Elle permet de renforcer ce que le patient sait et fait déjà et d'identifier de nouveaux besoins éducatifs.

4.5 Rôle de l'aidant

La mucoviscidose est une maladie qui peut être longtemps invisible et silencieuse ce qui peut rendre difficile la visibilité de la place fondamentale de l'aidant.

La complexité de la prise en charge, sa pluridisciplinarité associée à une augmentation de l'espérance de vie des patients alourdit la charge des aidants. Leurs engagements doit se faire à plus long terme, de façon plus spécialisée et complexe, voire en changeant de génération (parents, conjoints, famille...).

Les aidants agissent simultanément dans deux domaines :

Celui du soin :

La réduction des durées de séjours à l'hôpital et le transfert de soins à domicile impliquent un besoin croissant d'aide aux malades à leur domicile. L'aidant prend des fonctions de soignant notamment pour assurer :

- la permanence ou la majoration des séances de kinésithérapie : après formation, en alternative, en supplémentation ou en suppléance, dans les cas d'aggravation, ou d'impossibilité locale de disposer d'un kinésithérapeute
- l'accompagnement du patient aux différentes consultations
- la gestion, la préparation et l'administration des médicaments au quotidien (traitements inhalés, médicaments par voie orale) comme lors des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse lors des exacerbations (logistique avec le prestataire de service, les kinésithérapeutes, les infirmiers, la pharmacie de ville, et de l'hôpital)
- la surveillance des effets attendus et/ou indésirables des traitements
- la reconnaissance des signes d'alerte voire d'urgence et la mise en place des mesures adéquates pour y faire face (gestes adaptés immédiats, appel aux soignants, au SAMU, acceptation d'une hospitalisation...)
- la coordination des interventions des professionnels de santé.

Celui du prendre soin :

L'importance accordée à la prévention nutritionnelle et infectieuse implique une vigilance accrue dans la vie quotidienne : hygiène renforcée (désinfection primordiale des points d'eaux, éviction de certains agents pathogènes...), surveillance et stimulation nutritionnelle (nécessité d'un apport calorique important).

Le caractère évolutif de la maladie et la lourdeur des soins entraînent une augmentation des troubles de l'anxiété et de la dépression par rapport à la population générale. L'aidant a donc un rôle important dans le soutien moral du patient tout au long de sa vie.

L'aidant endosse aussi un rôle dans les démarches administratives et d'accès aux droits.

Le cumul de ces charges aboutit à des situations instables et souvent imprévisibles inscrites dans la durée, implique une vigilance continue et de l'anxiété, ce qui génère des périodes d'épuisement, des troubles de santé physique ou psychique, et qui altère la vie familiale, conjugale et sociale, l'activité professionnelle, le niveau de vie.

Le proche aidant doit être accompagné par l'équipe du CRCM et par les professionnels du secteur médico-social de proximité afin qu'il puisse concilier sa fonction d'aidant et sa vie quotidienne.

Il est essentiel que soient apportées à sa connaissance les possibilités d'information et de formation adaptés, tels que le programme de formation gratuite des proches-aidants de l'Association française des aidants ainsi que des actions soutenues par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) et des offres de nature à leur permettre de bénéficier régulièrement d'un répit.

Les professionnels exerçant dans les caisses de retraite, les associations, les maisons départementales des personnes handicapées, les conseils généraux, les services d'aide à domicile, les plateformes d'accompagnement et de répit, les centres locaux d'information et de coordination permettent aussi de repérer les aidants en difficulté, à les orienter vers des informations et des formations pertinentes qu'elles peuvent elles-mêmes générer.

4.6 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé, les patients et/ou leurs représentants doivent être informés de l'existence d'associations de patients et de parents par les centres de référence ou de compétence. Il existe plusieurs associations de lutte contre la mucoviscidose parmi lesquelles Vaincre la Mucoviscidose et l'association Grégory Lemarchal qui sont complémentaires et qui contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de parents/patients et les soignants.

Vaincre la Mucoviscidose, seule association agréée au niveau national pour représenter les usagers dans les instances hospitalières ou publiques, dont les missions vocatives sont:

- **Guérir, en finançant des projets de recherche.** Subventions de projets de recherche fondamentale et clinique, développement des essais cliniques et diffusion de l'information scientifique (colloque, publications).

- **Soigner, en améliorant la qualité des soins.** Formation des soignants, suivi épidémiologique, soutien de l'activité de transplantation pulmonaire, subventions de projets visant l'amélioration de la prise en charge globale des patients en complément des soins "courants et le financement de postes spécialisés.
- **Améliorer la qualité de vie des patients.** Accompagnement individuel, aides financières à destination des patients et de leurs proches (scolarité, emploi, droits sociaux, actions collectives auprès des pouvoirs publics, accompagnement spécifiques des patients adultes).
- **Informier et sensibiliser.** Informer régulièrement les familles touchées ainsi que les professionnels de santé et les chercheurs et animer la vie associative ; sensibiliser le grand public à cette maladie encore trop peu connue.

L'association Grégory Lemarchal dont les priorités sont :

- Améliorer les conditions d'hospitalisation des patients.
- Soutenir des programmes de recherche.

5 Suivi en absence de complications

5.1 Objectifs

- Prévenir et détecter précocement une aggravation.
- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements prescrits.
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de la famille.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme lors de l'évaluation initiale et de la prise en charge thérapeutique interviennent :

- L'équipe pluridisciplinaire spécialisée du CRCM
- Si besoin, les médecins spécialistes d'organes
- En coordination avec les professionnels libéraux et de proximité, incluant le médecin généraliste, et en soulignant le rôle majeur du kinésithérapeute dans le suivi quotidien du patient (rôle de veille sanitaire)
- Les professionnels de structure de soins relais (service de pédiatrie, de pneumologie, de médecine interne de centre hospitalier général, maison d'enfants à caractère sanitaire et centres de rééducation)
- Les prestataires (livraison du matériel d'aérosol, antibiotiques, matériel de perfusion, suppléments caloriques, matériel de nutrition entérale, etc.)
- L'assistante sociale, pour une aide aux démarches administratives, un lien avec les instances administratives et le service social du secteur, un suivi de l'intégration scolaire,

une orientation professionnelle, une aide à la mise en place d'aménagements, une information sur la législation par rapport au handicap.

L'ensemble de ces intervenants peut fonctionner en réseau.

5.3 Rythme des visites au CRCM

- Les visites au CRCM ont lieu 1 fois par mois jusqu'à l'âge de 6 mois, puis au moins tous les 2 mois jusqu'à 1 an
- Elles ont lieu tous les 2 à 3 mois après l'âge de 1 an avec un minimum de 4 visites annuelles systématiques pour les formes typiques de l'enfant, de l'adulte et visites supplémentaires selon la sévérité de la maladie, si événement ou complication. Chez certains patients présentant des formes légères ou paucisymptomatiques, un rythme inférieur à 4 visites par an est possible en maintenant au minimum un bilan annuel complet
- Un bilan détaillé est réalisé au moins 1 fois par an ou plus si signes d'appel
- Le suivi régulier se fait en consultation, en hospitalisation de jour ou en hospitalisation programmée de courte durée
- Certains examens complémentaires peuvent être réalisés en ville de façon ponctuelle.

5.4 Contenu des visites au CRCM

Lors de chaque visite (mensuelle ou trimestrielle), interviennent le médecin en charge du patient, et au minimum l'infirmier(ère), et le kinésithérapeute. Les autres professionnels de santé et les spécialistes d'autres disciplines sont sollicités selon les besoins et lors des visites plus complètes (en hospitalisation de jour ou de courte durée). Un staff multidisciplinaire permet la concertation entre les professionnels et l'harmonisation de la prise en charge.

À chaque visite

L'ensemble des événements, le mode de vie et la qualité de vie sont répertoriés.

- L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent :
 - o l'état général, l'activité physique, le stade pubertaire
 - o l'état nutritionnel (critères anthropométriques)
 - o l'état respiratoire (avec SaO₂), les manifestations digestives et la recherche d'hépatopathie, l'état ORL, les manifestations ostéo-articulaires, les fonctions de reproduction à partir de 15 ans, un syndrome polyuro-polydypsique, la fonction rénale
 - o l'observance des traitements et du régime alimentaire
 - o le mode de vie, l'activité scolaire ou professionnelle, sportive, les relations sociales.
- La spirométrie et l'ECBC (avec étude mycologique) sont systématiques.
- Le kinésithérapeute :
 - o intervient pour désencombrer le patient, faire le prélèvement de l'expectoration;

- éduque le patient et vérifie les techniques de kinésithérapie et de respiration utilisées ;
- évalue l'état musculo-squelettique et respiratoire, l'activité physique et sportive ;
- vérifie la bonne technique de nébulisation et les mesures d'hygiène et de désinfection à domicile (ceci peut être également réalisé par l'IDEC).
- L'infirmier(ère) coordinateur(rice) organise et coordonne les soins au sein de l'équipe du CRCM dans le cadre d'une hospitalisation et à domicile en partenariat avec l'infirmier(ère) libéral(e), le pharmacien et le prestataire. Il (elle) participe à la préparation et à l'animation des séances d'éducation thérapeutique individuelles et /ou collectives, forme les intervenants libéraux aux techniques de soins spécifiques à la pathologie.

Au moins une fois par an

- Le (la) diététicien(ne) :
 - fait un bilan nutritionnel complet (évaluation des apports);
 - vérifie le bon maniement des doses d'extraits pancréatiques;
 - vérifie l'observance des suppléments nutritionnels prescrits et l'adéquation des doses en fonction de l'état clinique et du bilan biologique;
 - adapte le régime alimentaire en fonction des besoins identifiés;
 - éduque le patient.
- Une consultation avec le psychologue et l'assistante sociale est proposée.
- L'avis des spécialistes d'organes selon l'âge et la présence de complications peut être demandé.
- Des séances individuelles ou collectives d'éducation thérapeutique peuvent être proposées.

5.5 Examens complémentaires

Ils sont décrits dans l'annexe 5 ; le nourrisson dépisté à la naissance a une évaluation plus approfondie au 6e mois. Le rythme des examens doit être adapté à la gravité de la maladie : chez certains patients adultes bien stabilisés ou dans des formes cliniques peu sévères, une EFR semestrielle voire annuelle peut être suffisante. Ces évaluations ne sont pas adaptées aux patients transplantés.

6 Complications et situations particulières

6.1 Complications respiratoires

6.1.1 Exacerbations pulmonaires

Faute de consensus pour la définition et de confusion dans la littérature entre exacerbations et aggravations, les exacerbations correspondent à un ensemble de critères qui ont été proposés lors de la mise en place de protocole d'essais thérapeutiques.

Critères diagnostiques :

- **cliniques :**
 - Sur le plan respiratoire : une majoration de la toux, modification des expectorations en volume et modification de leur couleur, apparition ou majoration d'une dyspnée, tachypnée, baisse de la tolérance à l'effort, modification de l'auscultation pulmonaire, hémoptysie
 - Sur le plan général : une asthénie, une perte d'appétit, ou perte pondérale.
- **examens complémentaires :**
 - une désaturation inférieure à 90 % ou perte de 5 % de la SpO2 par rapport aux valeurs antérieures
 - une perte de plus de 10 % du VEMS
 - une majoration des anomalies de l'imagerie thoracique.

Un grand nombre de scores ont été proposés.

Les données épidémiologiques des exacerbations reposent sur une situation nécessitant un traitement additionnel adapté et indiqué pour une variation récente des données cliniques.

Les étiologies sont multifactorielles :

- Infections bronchiques : bactériennes dominées par la chronicité à *Pseudomonas aeruginosa* ou une primo-colonisation à *Burkholderia cepacia*, virales
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
- Complications à type d'hémoptysie et de pneumothorax
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Diabète insulino-dépendant
- Environnement respiratoire délétère : tabagisme passif ou actif, pollution extérieure
- Non observance au traitement
- Mauvais état nutritionnel
- L'âge surtout à l'adolescence

Outils d'évaluation :

- Les mesures anthropométriques et l'examen clinique
- La SpO2
- L'examen cytobactériologique des crachats
- L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR): les paramètres reconnus sont le VEMS et récemment l'index de clairance pulmonaire
- Imagerie : la radio de thorax de face peut être suffisante mais parfois complétée par un scanner thoracique plus précis au niveau de l'évaluation broncho-pulmonaire. Il peut être couplé à une évaluation de la perfusion dont l'aspect en mosaïque par hypo-perfusion par vasoconstriction pulmonaire secondaire à l'hypoxie est un témoin évolutif pronostique important
- Les paramètres sanguins inflammatoires ont peu d'intérêt
- Le lavage broncho-alvéolaire n'est pas un examen de routine.

Conséquences :

- Une dégradation de la fonction respiratoire : 1 patient sur 4 ne récupère pas son EFR de base. Le retentissement fonctionnel apparaît après une seule exacerbation chez l'enfant contre 3 par an chez l'adulte
- Une escalade thérapeutique
- Une altération de la qualité de vie
- Une diminution de la survie : plus de 2 exacerbations par an majore le risque de décès ou de greffe dans les 3 années qui suivent une exacerbation chez l'adulte
- Une majoration du coût des soins.

Nécessité d'une reconnaissance précoce d'une exacerbation :

- Par le patient et sa famille d'où l'importance d'un apprentissage et de l'éducation thérapeutique
- Par des équipes soignantes de proximité dont le médecin et le kinésithérapeute, d'où la nécessité d'une collaboration
- Par les médecins et l'équipe soignante du CRCM

Prise en charge multifactorielle :

Il convient de réévaluer l'observance thérapeutique. La priorité est à l'antibiothérapie probabiliste rapide adaptée aux précédentes données microbiologiques, suivie d'une adaptation en fonction des résultats microbiologiques des sécrétions respiratoires et de l'antibiogramme. Elle sera réalisée par voie orale ou intraveineuse en fonction de l'écologie bactérienne et de la sévérité de

l'exacerbation. Il convient d'optimiser la kinésithérapie respiratoire, les traitements fluidifiants, les broncho-relaxateurs. Une corticothérapie orale de courte durée peut être proposée. Les apports caloriques doivent être réévalués et ajustés. L'évaluation de la tolérance glucidique ou de l'équilibre glycémique est parfois nécessaire. Un accompagnement, une information et un soutien psychologique sont souhaitables. Les modalités de prise en charge en hospitalisation conventionnelle ou à domicile doivent être discutées en fonction du degré de sévérité de l'exacerbation, de la situation socio-familiale, du niveau d'épuisement et d'angoisse. Les complications sont à surveiller. Chaque exacerbation est l'occasion de stimuler l'observance thérapeutique, revoir la compréhension des mécanismes physiopathologiques, améliorer l'hygiène respiratoire domestique, les mesures préventives, le statut nutritionnel avec une réévaluation de l'éducation thérapeutique.

6.1.2 Hémoptysie

Si la survenue de crachats hémoptoïques est fréquente, les hémoptysies massives sont plus rares avec une incidence annuelle sur l'ensemble des patients de 0.8 à 4%. L'incidence des hémoptysies relevée dans le Registre français de la mucoviscidose est proche de 5% en 2015. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte avec une maladie avancée, et sont une cause de mortalité. L'hémoptysie peut être associée à une exacerbation, justifie une consultation urgente au CRCM. Après l'évaluation, la PEC comprend au cas par cas : hospitalisation pour surveillance, mise en place d'une antibiothérapie, maintien d'une kinésithérapie adaptée aux symptômes et discussion d'une artériographie bronchique et d'une éventuelle embolisation. Une endoscopie bronchique n'est pas indiquée en 1^{ère} intention. L'utilisation de bêtabloquant peut être proposée en cas d'échec des traitements conventionnels.

6.1.3 Pneumothorax

Le pneumothorax est une complication relativement rare avec une incidence annuelle sur l'ensemble des patients de 0.64 à 3.4% (0.9% dans le Registre français de la mucoviscidose en 2015). Il est plus fréquent chez l'adulte avec une maladie avancée, et est un facteur de morbi-mortalité important.

Il nécessite une consultation au CRCM et le plus souvent une hospitalisation pour surveillance, mise en place d'un traitement antibiotique, maintien d'un drainage bronchique « expert » selon l'importance du décollement pleural. Selon le terrain, l'importance, la tolérance et l'évolution, il justifiera un drainage simple voire une symphyse médicale ou chirurgicale vidéo-assistée ou par thoracotomie.

6.1.4 Insuffisance respiratoire chronique

Son dépistage et diagnostic reposent sur un enregistrement de 8 heures de la SpO₂% et si possible de PtCO₂ nocturne, ou d'une hypoxémie/hypercapnie lors d'une évaluation médicale. La recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire (échographie cardiaque) est systématique.

L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée chez l'enfant selon les recommandations et chez l'adulte si :

- PaO₂ ≥ 55 mm/Hg ou SpO₂% ≤ 90 % sous air ambiant ;
- ou désaturation artérielle nocturne (SpO₂% ≤ 90 % plus de 10 % de la durée de l'enregistrement) ;
- ou hypoxémie de repos (PaO₂ < 60 mmHg) avec HTAP.

Une oxygénothérapie transitoire et/ou une oxygénothérapie de déambulation (si désaturation d'effort avec SpO₂% < 85 %) peuvent être indiquées, en particulier au cours d'une exacerbation.

La ventilation non invasive est indiquée en cas d'hypercapnie et/ou d'aggravation respiratoire.

Des aides instrumentales au drainage bronchique (de type flutter, acapella,...) peuvent être justifiées en cas d'encombrement distal, de fatigabilité musculaire, de distension thoracique majeure.

L'indication de la transplantation pulmonaire est discutée en cas d'insuffisance respiratoire sévère. Elle nécessite un bilan et une prise en charge spécifiques.

6.1.5 Insuffisance respiratoire aiguë

Elle peut être la conséquence d'une exacerbation, d'une hémoptysie, d'un pneumothorax, surtout en cas d'insuffisance ventilatoire sévère voire d'insuffisance respiratoire chronique sous-jacente.

Elle justifie un transfert médicalisé pour une hospitalisation urgente en secteur spécialisé (unité de soins intensifs ou en réanimation médicale) et en lien avec le CRCM.

6.1.6 Avant une transplantation pulmonaire

Annonce de la proposition de greffe pulmonaire

Le projet de greffe pulmonaire doit être discuté quand le patient présente au moins un des critères suivants:

- une chute du VEMS < 30% et/ou une baisse rapide du VEMS malgré un traitement médical optimisé
- des exacerbations fréquentes et /ou une dépendance accrue aux cures d'antibiotiques intraveineuses
- des hémoptysies à répétition ou massives non contrôlées par les embolisations artérielles bronchiques
- des pneumothorax à répétition ou compliqués

- une hospitalisation en unité de soins intensifs pour exacerbation
- une dépendance de l'oxygène et/ou de la ventilation non invasive.

Circuit patient

Le patient est adressé au centre de transplantation le plus proche de son lieu de résidence. S'il existe plusieurs centres, le choix dépend des habitudes de travail collaboratif du CRCM d'origine.

Investigations pré-greffe

La discussion des indications et des contre-indications à la transplantation doit obligatoirement comporter une consultation dans un centre de transplantation pulmonaire. Le bilan pré-greffe est réalisé soit dans le centre de transplantation soit dans le CRCM en fonction des accords entre les centres. Ce bilan a pour buts principaux d'évaluer les problèmes à prendre en compte dans l'indication éventuelle de la transplantation.

L'adressage du patient au centre de greffe a pour buts de :

- Faire connaissance avec le patient
- Préparer le patient à la greffe,
- Tisser un lien de confiance qui facilitera la prise en charge ultérieure avec le patient et sa famille,
- Décider de la date d'inscription sur liste et de la priorisation éventuelle du patient.

La liste des examens réalisés au cours du bilan et détaillés en annexe 14 correspond à un consensus européen et n'est pas exhaustive, des examens supplémentaires pouvant être rajoutés si besoin.

Le transfert

Pendant la période pré-greffe, se juxtaposent le suivi habituel du patient et la préparation à la transplantation. Ces 2 axes sont assurés conjointement par le centre transplantateur et le CRCM d'origine du patient selon des habitudes de répartition des tâches locales et de l'état du patient.

Après la transplantation, le centre transplantateur assure la responsabilité du suivi du patient. A distance de la greffe, une partie de la surveillance peut éventuellement être déléguée par le centre transplantateur au CRCM d'origine, mais la décision d'autoriser ou non ainsi que d'interrompre cette délégation de prise en charge revient au centre de transplantation suivant l'état du patient.

6.2 Complications digestives

6.2.1 Douleurs abdominales

Ces complications sont multiples et le diagnostic étiologique repose sur l'interrogatoire, un faisceau d'arguments cliniques et des examens complémentaires orientés : bilan biologique (sang, selles), radiographie abdomen sans préparation de face debout, échographie abdominale ou scanner ou entéro-IRM, endoscopie.

- reflux gastro-oesophagien (RGO) : le soignant doit rechercher les signes évocateurs de RGO. La prise en charge d'un RGO acide repose sur des mesures hygiéno-diététiques et des inhibiteurs de la pompe à protons. En cas de RGO résistant ou sévère, des explorations complémentaires peuvent être requises (pH-métrie ± couplée à impédancemétrie, transit oesogastroduodéal, endoscopie digestive). Un avis spécialisé est recommandé. La chirurgie anti-reflux peut être un recours
- constipation : Elle est fréquente, sous-estimée par le patient et doit être systématiquement recherchée. Son traitement exige une meilleure hydratation et éventuellement des laxatifs osmotiques au long cours
- syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) : Il est spécifique de la mucoviscidose. Il s'agit d'un syndrome douloureux abdominal aigu localisé dans la fosse iliaque droite. Il est essentiel de ne retenir ce diagnostic qu'après avoir éliminé une cause chirurgicale en milieu hospitalier spécialisé et en lien avec le CRCM
En cas de SOID incomplet, la prise en charge comprend hydratation, antalgiques, solution de polyéthylène glycol ou lavement hyperosmolaire
En cas de SOID complet (tableau d'occlusion intestinal), le patient doit être hospitalisé en milieu chirurgical
- pancréatite aiguë : son diagnostic est urgent et repose sur un dosage de la lipase associée à une échographie, un scanner ou une IRM. Le traitement est conduit en milieu hospitalier et nécessite un avis spécialisé
- colite à *Clostridium difficile* : il faut savoir évoquer ce diagnostic chez les patients atteints de MV qui sont à risques en raison de l'administration fréquente d'antibiotiques. Le tableau clinique associe douleurs abdominales et diarrhée parfois sanglante. Le diagnostic repose sur l'isolement dans les selles de *Clostridium difficile* et de toxines. Le traitement en première intention repose sur l'antibiothérapie orale par métronidazole ou vancomycine
- syndrome de dysbiose : Il faut y penser chez les patients atteints de MV en raison de l'administration fréquente d'antibiotiques. Les symptômes sont peu spécifiques (ballonnements, diarrhée, douleurs abdominales)
- prolapsus rectal : réduction manuelle, conseils hygiéno-diététiques et réadaptation des extraits pancréatiques
- invagination intestinale iléo-colique est une urgence médico-chirurgicale. Sa survenue chez l'adulte, doit faire rechercher une tumeur

- mucocele appendiculaire : il est spécifique de la mucoviscidose ; l'indication chirurgicale est posée en cas de syndrome douloureux de la fosse iliaque droite associé à l'image échographique.

L'incidence des maladies inflammatoires du tube digestif et des cancers colorectaux est augmentée dans la MV nécessitant un dépistage plus précoce et par conséquent une prise en charge spécifique.

6.2.2 Atteinte hépato-biliaire

Le dépistage annuel de l'atteinte hépatique est recommandé dès le diagnostic afin d'assurer une prise en charge et un suivi adaptés. Le diagnostic repose sur l'examen clinique (hépatosplénomégalie), biologique et échographique. La prise en charge associe la vaccination contre les hépatites A et B, la mise en place d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique, la correction de la dénutrition et la prévention de l'hémorragie digestive.

La surveillance annuelle est indispensable pour juger de la progression de la fibrose vers la cirrhose (Fibroscan) et dépister une hypertension portale (endoscopie œsogastroduodénale) et une insuffisance hépatocellulaire. L'indication de transplantation hépatique est discutée au cas par cas avec l'équipe de transplantation.

6.3 Déshydratation aiguë

Elle survient en particulier lors de fortes chaleurs, d'activité sportive intense ou d'épisodes fébriles et devrait être prévenue ; le traitement repose sur les solutés de réhydratation orale et le sel.

6.4 Diabète

Dépistage et diagnostic :

Le diabète étant le plus souvent asymptomatique dans la mucoviscidose, il doit être dépisté de façon annuelle à partir de l'âge de 10 ans chez les patients insuffisants pancréatiques. Le test diagnostique de référence reste l'hyperglycémie provoquée par voie orale (1.75 g/kg de glucose avec un maximum de 75g et mesures aux temps 0, 60 et 120mn). Selon les résultats de ce test, 4 niveaux de gravité sont définis :

- Test normal avec glycémie à 2h strictement inférieure à 140mg/dl (7.8 mmol/l)
- Intolérance glucidique avec glycémie à 2h entre 140 mg/dl (7.8 mmol/l) et 200 mg/dl (11.1 mmol/l)
- Diabète avec glycémie à 2h supérieure à 200 mg/dl (11.1 mmol/l) et glycémie à jeun normale (inférieure à 100mg/dl ou 5.6 mmol/l)
- Diabète avec glycémie à 2h supérieure à 200 mg/dl (11.1 mmol/l) et glycémie à jeun élevée (supérieure à 126 mg/dl ou 7 mmol/l).

L'HGPO doit être répétée en cas de symptômes cliniques évocateurs, de dégradation respiratoire ou nutritionnelle, d'alimentation entérale, de grossesse, et avant transplantation. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas recommandée comme test de dépistage mais uniquement dans la surveillance.

Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge diététique sera adaptée sans restriction calorique et en privilégiant les aliments à index glycémique faible.

Il n'y a pas d'indication de traitement médicamenteux au stade d'intolérance glucidique.

En cas de diabète, le traitement repose sur l'insulinothérapie avec des schémas de type bolus, basal-bolus ou pompe portable à insuline selon les glycémies à jeun. La mesure continue du glucose peut être une aide à l'instauration de l'insulinothérapie. Il existe peu d'études sur les traitements hypoglycémisants oraux qui peuvent rester indiqués (en attente des résultats d'une étude multicentrique européenne comparant l'insuline aux glinides).

L'éducation du patient permet l'apprentissage des autocontrôles glycémiques, de la technique des injections sous-cutanées ou de la pompe à insuline, de la prévention des hypoglycémies et de leur traitement, de l'adaptation du traitement lors de circonstances exceptionnelles et de l'adaptation du régime alimentaire.

La surveillance repose : 1) sur le dosage trimestriel de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et environ tous les 6 mois en cas d'intolérance glucidique ; 2) sur le dépistage des complications (microangiopathie surtout ou macroangiopathie plus rare, voir guide médecin de l'ALD 8, diabète).

6.5 Complications néphrologique urologique et périnéale

6.5.1. Incontinence urinaire

L'incontinence urinaire est fréquente chez les adolescentes et les femmes adultes (30 à 68%). Le diagnostic est sous-estimé car les symptômes sont rarement rapportés spontanément par les patientes. Les facteurs favorisants sont la toux, certaines techniques de drainage bronchique et la constipation. La prise en charge repose sur la prévention, l'interrogatoire systématique et une exploration urodynamique, le traitement par une rééducation du plancher pelvien après avis spécialisé.

6.5.2. Lithiases rénales

Leur incidence est estimée à 3 à 6% (contre 1% de la population générale). Les lithiases surviennent chez l'adolescent et l'adulte jeune. Elles sont généralement radio-opaques, constituées d'oxalate de calcium. Elles sont favorisées par la déshydratation, l'hyperuricosurie,

l'hyperoxalurie, l'hypercalciurie, l'hypocitraturie et l'absence d'oxalobacter forminogenes (bactérie gram négatif anaérobie normalement présente dans le tube digestif, qui, en métabolisant l'oxalate, réduit le risque de lithiases). Le diagnostic est généralement posé à l'occasion de douleurs lombaires. Des lithiases asymptomatiques sont parfois découvertes lors d'échographies faites pour une autre indication. Outre la prise en charge symptomatique et urologique, un bilan métabolique de lithiases est nécessaire.

6.5.3. Insuffisance rénale

La prévalence de l'insuffisance rénale au cours de la mucoviscidose est difficile à estimer car les méthodes d'évaluation sont discutées dans cette population. Les causes d'altération de la fonction rénale sont multiples (utilisation des aminosides, diabète, lithiases rénales, immunosuppresseurs utilisés après transplantation). L'évaluation de la fonction rénale doit donc être régulière chez les patients traités par aminosides et chez les patients diabétiques. Une mesure précise de la clairance glomérulaire (inuline ou iohexol) est recommandée au cours du bilan de transplantation.

6.6 Complications psychologiques et psychiatriques

Parmi les pathologies observées et prise en charge par le psychologue et/ou le psychiatre et /ou le médecin traitant on notera : l'anxiété, les dépressions réactionnelles, les syndromes dépressifs majeurs et autres troubles psychopathologiques (troubles phobiques, obsessionnels..) entravant l'adaptation et la qualité de vie du patient et /ou de sa famille.

6.7 Grossesse et mucoviscidose

L'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose et l'augmentation du nombre de patients adultes, s'accompagne aussi d'une augmentation régulière du nombre de grossesses. Plus d'une cinquantaine sont maintenant recensées chaque année dans le Registre national de la mucoviscidose. Les CRCM doivent proposer une information sur la sexualité, la fertilité et la contraception dès l'adolescence.

Patiente formulant un désir de grossesse :

L'information d'une patiente doit aborder les points suivants :

- L'état de santé actuel de la patiente
- L'évolution prévisible de la maladie
- Les différentes options thérapeutiques
- L'effet de la grossesse sur la mucoviscidose
- L'effet de la mucoviscidose sur la grossesse

- La charge de travail que représente au quotidien un bébé
- Le risque génétique.

La prise en charge de la patiente sera multidisciplinaire.

Le projet de grossesse doit être envisagé en période de stabilité clinique (respiratoire et nutritionnelle) sur plusieurs mois. Les implications de ce projet sont listées en annexe 15.

Il faut insister sur l'importance de poursuivre les soins avec une bonne observance malgré la fatigue liée à la prise en charge d'un bébé.

Le conseil génétique

Le statut génotypique de CFTR du couple doit être connu. Un conseil génétique sera donné au décours.

En l'absence de mutations chez le conjoint (séquençage complet), le diagnostic prénatal de mucoviscidose n'est pas indiqué.

En présence d'une mutation chez le conjoint une procréation médicalement assistée avec diagnostic préimplantatoire peut être discutée.

En cas de procréation médicalement assistée, le couple doit être confié à une équipe expérimentée.

L'existence de risques de grossesses multiples doit être expliquée en raison du risque pour la mère.

La prise en charge thérapeutique

Avant une grossesse, les traitements doivent être optimisés tant sur le plan respiratoire que nutritionnel. Les médicaments à visée respiratoire utilisables pendant la grossesse sont listés en annexe 16.

Le drainage bronchique par un kinésithérapeute est indispensable.

Il est préférable d'interrompre l'acide ursodesoxycholique au premier trimestre de la grossesse en raison du risque de tératogénicité.

La fréquence de surveillance d'une grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose doit être rapprochée à une visite mensuelle jusqu'au terme (sauf forme clinique peu symptomatique).

Une consultation « diététique » est indispensable :

- **Avant la grossesse :**

Un état nutritionnel optimal doit être atteint

- **Pendant la grossesse :**

Les apports caloriques doivent être majorés. En cas de perte de poids, on recherche un diabète. Selon l'évolution pondérale, des suppléments nutritionnels, une alimentation entérale, voire parentérale sont proposés.

La supplémentation en vitamine A ne doit pas dépasser 10.000 unités par jour. La vitamine D doit être systématiquement dosée et supplémentée en cas de carence.

La délivrance

L'anesthésiste veillera à ne pas proposer de produits dépresseurs respiratoires pour un accouchement par voie basse. La dégradation de l'état respiratoire est la principale indication maternelle de délivrance pré-terme.

Si une césarienne est programmée, une antibiothérapie pré-opératoire peut-être proposée, adaptée aux données microbiologiques de la patiente.

L'allaitement

L'allaitement maternel n'est pas contre indiqué, même en cas de diabète, mais doit s'accompagner d'une supplémentation nutritionnelle et d'une hydratation majorée.

Diabète et grossesse

Un projet de grossesse chez une patiente diabétique justifie d'optimiser l'équilibre glycémique, avec (cible d'hémoglobine glyquée < 7 %). Cet équilibre nécessite une insulinothérapie. Il faut obtenir un équilibre glycémique optimal pendant 3 mois pour autoriser une grossesse.

Chez une patiente atteinte de mucoviscidose non diabétique, le diabète doit être recherché par une mesure de glycémie postprandiale une fois par mois en plus du test d'hyperglycémie provoquée réalisé de façon habituelle entre la 24 et la 28^{ème} semaine.

Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisé selon un protocole avec 75 g de sucre et une mesure glycémique à 1 et 2 heures.

La prise en charge est celle d'un diabète gestationnel.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

- Pr Christophe Marguet, responsable du CRCM mixte de Rouen, Président du Conseil Médical de la Mucoviscidose
- Pr Isabelle Durieu, coordonnatrice du Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon, animatrice de la Filière Muco-CFTR, Présidente de la Société Française de la Mucoviscidose.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Jean-Louis Acquaviva, Médecin Généraliste, Le Cannet des Maures

Mme Julie Beretti, Psychologue, CRCM adulte, Bordeaux

Dr François Brémont, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Toulouse

Pr Jacques Brouard, Pédiatre, CRCM mixte, Caen

Dr Stéphanie Bui, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Bordeaux

Pr Pierre-Régis Burgel, Pneumologue, CRCM adulte Cochin, Paris

Dr Sophie Cassaing, Biologiste, Hôpital des Enfants, Toulouse

Mme Alexia Challan-Beleval, Psychologue, CRCM pédiatrique Trousseau, Paris

Dr Virginie Colomb-Jung, Association Vaincre la Mucoviscidose, Paris

Pr Harriet Corvol, Pédiatre, CRCM pédiatrique Trousseau, Paris

Dr Marie-Laure Dalphin, Pédiatre, CRCM mixte, Besançon

Dr Isabelle Danner-Boucher, Pneumologue, CRCM adulte, Nantes

Dr Valérie David, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Nantes

Pr Laurence Delhaes, Biologiste, service de parasito/mycologie, Bordeaux

Dr Nathalie Derambure-Wizla, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Lille

Pr Jean-Christophe Dubus, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Marseille

Dr Nadine Dufeu, Pneumologue, CRCM adulte, Marseille

Mr Christian Dupont, IDEC, CRCM adulte Cochin, Paris

Pr Isabelle Durieu, Interniste, CRCM adulte, Lyon

Dr Virginie Escabasse, ORL, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil

Pr Michael Fayon, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Bordeaux

Dr Judith Fillaux, Médecin de Santé Publique, Hôpital Purpan, Toulouse

Dr Marie-Claude Geirnaert, Médecin Généraliste, Evian les Bains

Dr Michèle Gerardin, Pédiatre, CRCM pédiatrique Robert Debré, Paris

Dr Emmanuelle Girodon-Boulandet, Généticienne, Hôpital Cochin, Paris

Dr Dominique Hubert, Pneumologue, CRCM adulte Cochin, Paris

Dr Chantal Karila, Pédiatre, CRCM pédiatrique Necker, Paris

Mme Marité Kerbrat, Infirmière, CRCM mixte, Roscoff

Pr Laurence Kessler, Diabétologue, CRCM mixte, Strasbourg

Mme Anne-Brigitte Lambert, Psychologue, CRCM adulte, Nantes

Dr Jeanne Languepin, Pédiatre, CRCM mixte, Limoges
Dr Claire Le Tallec, Diabétologue, Hôpital des Enfants, Toulouse
Mme Claudine Lejosne, Kinésithérapeute, Clinique Saint-Yves, Rennes
Dr Catherine Llerena, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Grenoble
Dr Sylvie Leroy, Pneumologue, CRCM mixte, Nice
Pr Christophe Marguet, Pédiatre, CRCM mixte, Rouen
Dr Emmanuel Mas, Gastroentérologue, Hôpital des Enfants, Toulouse
Dr Anne Munck, Pédiatre, CRCM pédiatrique Robert Debré, Paris
Dr Marlène Murris-Espin, Pneumologue, CRCM adulte, Toulouse
Dr Raphaële Nove-Josserand, Interniste, CRCM adulte, Lyon
Dr Josiane Percodani, ORL, Hôpital Larrey, Toulouse
Dr Sophie Ramel, Pneumologue, CRCM mixte, Roscoff
Pr Philippe Reix, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Lyon
Dr Michel Renouil, Pédiatre, CRCM mixte, Saint-Pierre (La Réunion)
Pr Jean-Jacques Robert, Diabétologue, Hôpital Necker, Paris
Pr Isabelle Sermet-Gaudelus, Pédiatre, CRCM pédiatrique Necker, Paris
Pr Jean-Claude Souberbielle, Biologiste, Hôpital Necker, Paris
Mme Sophie Therouanne, IDEC, CRCM pédiatrique, Lille
M^r Laurent Vecellio-None, Ingénieur, Université François Rabelais, Tours
Mme Véronique Vion-Genovese, Kinésithérapeute, CRCM pédiatrique, Grenoble
Dr Stéphanie Vrielynck, Pédiatre, CRCM mixte, Giens
Mme Sylvie Zeller, Association Vaincre La Mucoviscidose, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire :

Mme Noëlle Bernard-Lickel, Association Vaincre la Mucoviscidose, Paris
M^r Bruno Borel, Kinésithérapeute, CRCM pédiatrique, Versailles
Dr Jocelyne Derelle, Pédiatre, CRCM enfant, Nancy
Mme Anne-Marie Drillaud, Diététicienne, CRCM, Nantes
Mme Anne-Sophie Duflos, Infirmière, Association Vaincre la Mucoviscidose, Paris
Dr Anne Farge, Directrice médicale, Association Vaincre la Mucoviscidose, Paris
Mme Maya Kirszenbaum, Psychologue, CRCM pédiatrique Necker, Paris
Mme Véronique Laurent, Vaincre La Mucoviscidose, Paris
Dr Laurent Mely, Pédiatre, CRCM mixte, Giens
Mme Catherine Tuysuzian, IDEC, CRCM mixte, Reims
Dr Bruno Ravoninjatovo, Pneumologue, CRCM mixte, Reims

Ont également contribué à la réalisation de ce PNDS:

Stéphane Mazur, Chef de projet Filière Muco-CFTR, Lyon
Serena Velpry, Secrétaire Filière Muco-CFTR, Lyon

Financement/conflits d'intérêts

Le financement du PNDS est indépendant des industries dont l'activité entre dans le champ de la santé.

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Diffusion du PNDS

Le PNDS est mis en ligne sur le site de la HAS et des Centres de Référence de la Mucoviscidose. Il a été adressé à tous les soignants des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, aux associations de patients et aux partenaires institutionnels : Orphanet, les caisses d'assurance maladie et le Ministère de la Santé.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétences et des associations de patients

Centres de Référence

Centre de Référence Lyon

Hôpital Femme-Mère-Enfant
Service Pédiatrie - Pneumologie/Allergologie
59 Boulevard Pinel
69677 Bron Cedex

Centre de Référence Nantes Roscoff

Centre Hélio Marin
Clinique Mucoviscidose
Route de Perharidy
29684 Roscoff Cedex

Centres de Ressources et de Compétences

CRCM Pédiatrique Amiens

CHU Amiens Picardie
Service de Pneumologie Pédiatrique
Site Sud D 408
80054 Amiens Cedex

CRCM Mixte Angers

Centre Hospitalier Angers
Service de Pédiatrie
Centre Robert Debré
4 rue Larrey
49033 Angers Cedex 01

CRCM Mixte Besançon

Hôpital Jean Minjot
Service de Pédiatrie
3 Boulevard Alexandre Flemming
25030 Besançon Cedex

CRCM Pédiatrique Bordeaux

Groupe Hospitalier Pellegrin
Hôpital des Enfants
4 Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex

CRCM Adultes Bordeaux

Groupe Sud Hospitalier
Hôpital Haut-Leveque
1 avenue Magellan
33604 Pessac Cedex

CRCM Mixte Caen

CHU Côte de Nacre
Service de Pédiatrie
8 rue Professeur Joseph Rousselot
14003 Caen Cedex 5

CRCM Mixte Clermont-Ferrand
Nouvel Hôpital d'Estaing
1 place Lucie et Raymond Aubrac
63003 Clermont Ferrand Cedex 1

CRCM Mixte Dijon
Hôpital d'Enfants du Bocage
Service de Pneumologie
10 Bd du Maréchal de Lattre de Tassigny
21079 Dijon Cedex

CRCM Mixte Giens
Hôpital Renée Sabran
556 Boulevard Edouard Herriot
83406 Giens Cedex

CRCM Adultes Grenoble
Hôpital de la Tronche
Clinique de Pneumologie
Pôle Thorax et vaisseaux
Chemin de la Chantourne
38043 Grenoble Cedex 9

CRCM Adulte Lille
Hôpital Calmette
Clinique des voies respiratoires
1 Boulevard du Professeur Jules Leclercq
59037 Lille

CRCM Mixte Créteil
Centre Hospitalier Intercommunal
Service de Pédiatrie
40 avenue de Verdun
94010 Créteil Cedex

CRCM Mixte Dunkerque
Centre Hospitalier de Dunkerque
Service de Pédiatrie
130 avenue Louis Herbeaux
59140 Dunkerque Cedex

CRCM Pédiatrique Grenoble
Hôpital de Grenoble
Pôle Couple/ Enfant – CRCM
Boulevard de la Chantourne
38043 Grenoble Cedex 9

CRCM Pédiatrique Lille
Hôpital Jeanne de Flandre
Clinique de Pédiatrie
Avenue Eugène Avinée
59037 Lille Cedex

CRCM Mixte Limoges
Hôpital Mère-Enfant
17 avenue Dominique Larrey
87042 Limoges Cedex

CRCM Pédiatrique Lyon

Hôpital Femme-Mère-Enfant
Service Pédiatrie - Pneumologie/Allergologie
59 Boulevard Pinel
69677 Bron Cedex

CRCM Adultes Lyon

CH Lyon Sud
Service Médecine Interne - Pavillon 1A
165 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite Cedex

CRCM Adultes Marseille

Hôpital Nord
Service de Pneumologie
Chemin des Bourrellys
13915 Marseille Cedex 20

CRCM Pédiatrique Marseille

Hôpital d'Enfants de la Timone
Service de Pédiatrie
264 rue Saint Pierre
13385 Marseille Cedex 5

CRCM Mixte Montpellier

Hôpital Arnaud de Villeneuve
Service des Maladies Respiratoires
371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier Cedex 5

CRCM Pédiatrique Nancy

Hôpital d'Enfants de Nancy
Service de Médecine Infantile
11 Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre les Nancy Cedex

CRCM Adultes Nancy

Hôpital de Brabois
Service de Pneumologie -
Bât. Philippe Canton
4 Avenue de Bourgogne
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

CRCM Pédiatrique Nantes

Hôpital Mère-Enfant
Hôpital de Jour de Pédiatrie
38 Boulevard Jean Monnet
44093 Nantes Cedex 1

CRCM Adultes Nantes

Hôpital Laennec
Unité de Transplantation Thoracique
Boulevard Monod - BP 1005
44093 Nantes Cedex 01

CRCM Pédiatrique Nice

CHU-LENVAL
Service de Pédiatrie
57 avenue de la Californie
06002 Nice Cedex 03

CRCM Adultes Nantes

Hôpital Laennec
Unité de Transplantation Thoracique
Boulevard Monod - BP 1005
44093 Nantes Cedex 01

CRCM Pédiatrique Nice

CHU-LENVAL
Service de Pédiatrie
57 avenue de la Californie
06002 Nice Cedex 03

Centre Adultes Nice

Hôpital Pasteur CHU de Nice
Service de Pneumologie
30 Voie Romaine - Bât H
BP 1069
06002 Nice Cedex 1

CRCM Adultes Paris

Hôpital Cochin
Service de Pneumologie
27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 Paris Cedex 14

CRCM Pédiatrique Paris

Hôpital Robert Debré
Pneumologie et Mucoviscidose
48 Boulevard Sérurier
75019 Paris

CRCM Pédiatrique Paris

Necker Enfants Malades
Service Pédiatrie Pneumologie et Allergologie
149 rue de Sèvres
75730 Paris Cedex 15

CRCM Pédiatrique Paris

Hôpital Trousseau
Service de Pédiatrie et Pneumologie
26 avenue du Dr Arnold Netter
75571 Paris Cedex 12

CRCM Mixte Reims

American Memorial Hospital
Service de Pédiatrie A
47 rue Cognacq-Jay
51092 Reims Cedex

CRCM Pédiatrique Rennes

CHRU - Hôpital Sud
Annexe Pédiatrique
16 Boulevard de Bulgarie
BP 90327
35203 Rennes Cedex 2

CRCM Adultes Rennes

Hôpital Pontchaillou
Centre de Cardio-Pneumologie
2 rue Henri Le Guillou
35033 Rennes Cedex

CRCM Mixte Roscoff

Centre Hélios Marin
Clinique Mucoviscidose
Route de Perharidy
29684 Roscoff Cedex

CRCM Mixte Rouen

Hôpital Charles Nicolle
Service de Pédiatrie
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex

CRCM Pédiatrique Saint-Denis

Hôpital d'Enfants
Service de Pédiatrie
60 rue Bertin - BP 840
97476 Saint-Denis Cedex

CRCM Mixte Saint-Pierre

CHU Réunion
Service de Pédiatrie
Avenue du Président Mitterrand
97448 Saint-Pierre Cedex

CRCM Mixte Strasbourg

Hôpital de Hautepierre
Pédiatrie 1- Niveau 1 et 2
1 avenue Molière
67098 Strasbourg Cedex

CRCM Adultes Suresnes

Hôpital Foch
Service de Pneumologie
40 rue Worth - BP 36
92151 Suresnes Cedex

CRCM Pédiatrique Toulouse

Hôpital des Enfants
Service de pneumo-allergologie
330 avenue de Grande Bretagne - TSA 70034
31059 Toulouse Cedex 9

CRCM Adultes Toulouse

Hôpital Larrey – Clinique des voies respiratoires
Service de Pneumologie
24 Chemin de Pourvoirville - TSA 30030
31059 Toulouse Cedex 9

CRCM Pédiatrique Tours

Hôpital de Clocheville
Service de Pédiatrie
49 Boulevard Béranger
37044 Tours Cedex 9

CRCM Adultes Tours

Hôpital Bretonneau
Service de Pneumologie
2 Bd Tonnellé
37044 Tours Cedex

CRCM Mixte Vannes

C.H. Bretagne Atlantique
20 Bd du Général Guillaudot
BP 70555
56017 Vannes Cedex

CRCM Mixte Lorient

C.H.B.S
27 rue du Dr Lettry
BP2233
56322 Lorient Cedex

CRCM Pédiatrique Versailles

Hôpital André Mignot
Service de Pédiatrie/Néonatalogie
177 rue de Versailles
78157 Le Chesnay Cedex

Associations de Patients**Vaincre La Mucoviscidose**

181 rue de Tolbiac
75013 Paris

Association Gregory Lemarchal

BP 90 124
73 001 Chambéry Cedex

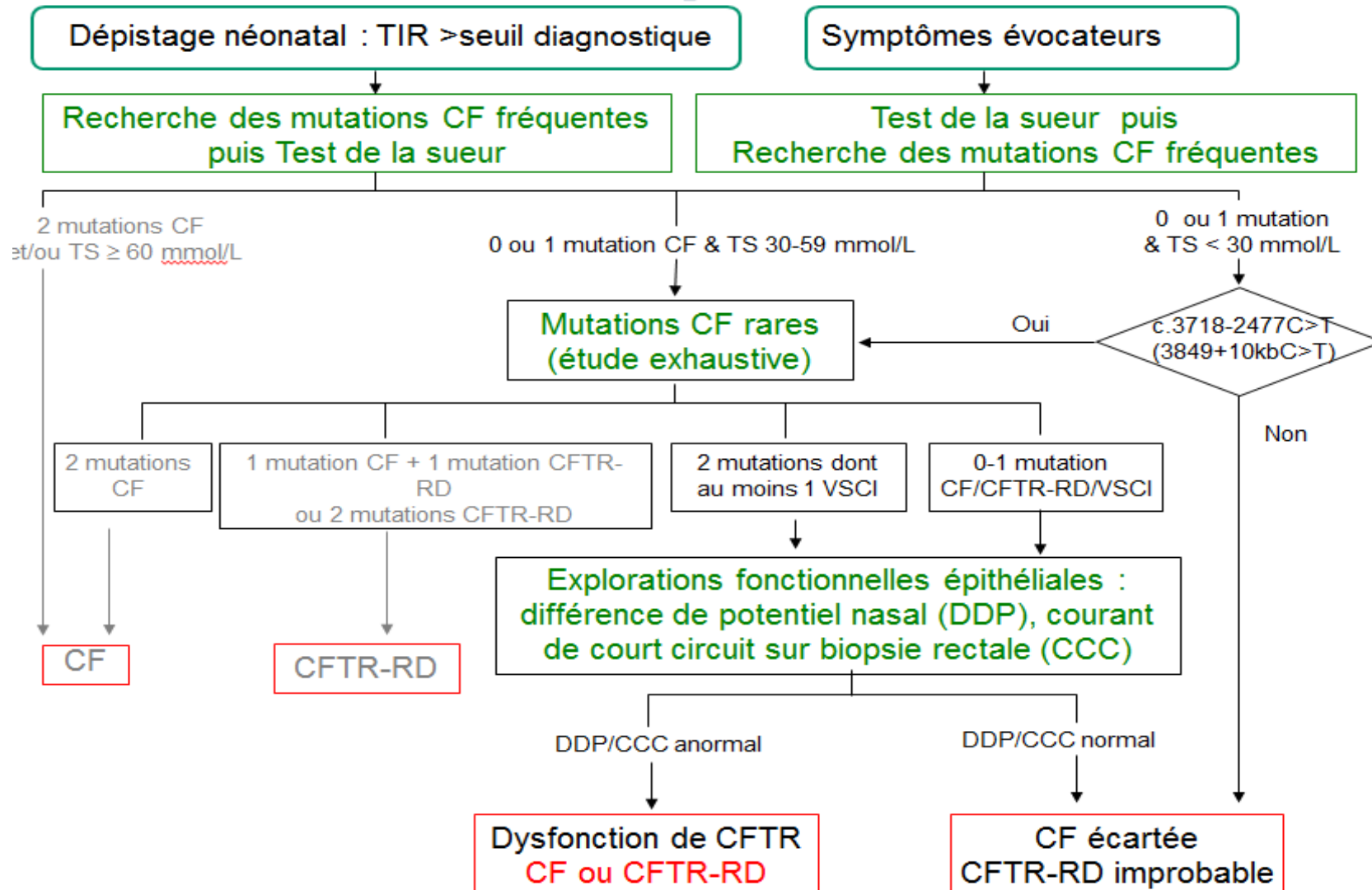
Annexe 3. Classification des mutations du gène CFTR

Cinq classes de mutations ou variations de séquence sont reconnues (Dequeker et al. Eur J Hum Genet. 2009 ;17(1):51-65 ; Castellani et al. J Cyst Fibros. 2008;7(3):179-96). Une mutation est rangée dans une catégorie en fonction du phénotype observé ou attendu lorsqu'elle est à l'état hétérozygote composite avec une mutation sévère associée à la mucoviscidose type c.1521_1523del (F508del). La classification s'appuie sur un certain nombre d'arguments : observations cliniques, tests électro-physiologiques, données épidémiologiques, données d'évaluation bioinformatiques, tests fonctionnels d'impact sur l'épissage, la synthèse et la fonction de la protéine. L'évaluation du caractère pathogène des mutations et de leur classification peut cependant être difficile et a ses limites.

Les mutations sont citées selon les recommandations internationales (HGVS) pour la nomenclature des mutations, les noms traditionnels étant indiqués entre parenthèses.

| Classes de mutations | Définition | Conséquences pour le conseil génétique | Exemples |
|---|--|---|---|
| A. Associées à la mucoviscidose ou « CF » | Mutations dont l'effet délétère est démontré ou supposé et qui, à l'état hétérozygote composite avec une autre mutation CF, sont observées chez des patients atteints de mucoviscidose. | A considérer pour le DPN/DPI* ou le test chez des apparentés majeurs asymptomatiques. | - microdélétion c.1521_1523del (F508del) - non-sens (stop) c.3846G>A (W1282X) - épissage (site invariant) c.1585-1G>A (1717-1G>A), - décalant le cadre de lecture c.2051_2052delinsG (2183AA>G) - grande délétion c.54-5940_273+10250del (CFTRdele2.3(21kb)). |
| B. Associées à la pathologie CFTR ou « CFTR-RD » | Mutations dont l'effet délétère est supposé modéré ou mineur et qui, sans autre mutation en <i>cis</i> , et à l'état hétérozygote composite avec une mutation CF sévère, n'ont pas été retrouvées chez des patients atteints de mucoviscidose. | Ne pas considérer pour le DPN/DPI ou le test chez des apparentés majeurs asymptomatiques. | - variant d'épissage c.1210-12T[5] (variant T5 de l'intron 8) - faux-sens c.350G>A (R117H), c.2991G>C (L997F) - certains allèles complexes faux-sens c.[220C>T;3808G>A] ([R74W;D1270N]), c.[1327G>T;1727G>C;2002C>T] ([G576A;R668C;D443Y]) |
| A/B. Associées à un large spectre phénotypique, CF/CFTR-RD | Mutations retrouvées à la fois chez des patients atteints de mucoviscidose modérée (voire très modérée) avec conservation de la fonction pancréatique et des patients adultes atteints de forme mono-symptomatique. | La discussion d'un DPN/DPI ou d'un test chez les apparentés majeurs asymptomatiques doit tenir compte du caractère modéré des phénotypes associés. | - faux-sens : c.617T>G (L206W), c.3454G>C (D1152H) - épissage : c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.2657+5G>A (2789+5G>A). |
| C. Neutres | Variations de séquence sans effet pathogène supposé d'après plusieurs arguments, notamment la présence en <i>trans</i> d'une mutation CF chez un individu asymptomatique. | Pas de conséquence pour le conseil génétique | c.224G>A (R75Q), c.743+40A>G (875+40A/G), c.1210-34TG[11]T[5] (IVS8(TG)11T5), c.1408G>A (M470V), c.1584G>A (E528E), c.2562T>G (T854T), c.3870A>G (P1290P) |
| D. De signification clinique inconnue | Variations exoniques ou introniques potentiellement pathogènes, nouvelles ou connues mais dont la description antérieure apporte peu d'éléments en faveur ou défaveur d'un caractère délétère. | L'incertitude doit être expliquée en conseil génétique. Un DPN/DPI ainsi que la recherche chez les apparentés majeurs asymptomatiques sont à discuter au cas par cas. | Nombreuses mutations faux-sens ou d'épissage |

Annexe 4. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 5. Tableau récapitulatif du suivi du patient

| | Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1) | Annonce diagnostic sur symptômes (2) | Consultations de suivi (3) | Investigations annuelles ou périodiques (4) | Situations spécifique (5) |
|---|--|--------------------------------------|----------------------------|---|---------------------------|
| CONSULTATIONS | | | | | |
| Médicale | x | x | x | x | |
| Infirmière coordinatrice | x | x | x | x | |
| Kinésithérapeute | x | x | x | x | |
| Diététique | o | o | x | x | |
| Psychologue | x | x | x | x | |
| Assistante sociale | x | x | o | x | |
| Education thérapeutique | | | x | | |
| Spécialisées | | | | o | x |
| DIAGNOSTIC | | | | | |
| Trypsinémie | x | | | | |
| Test de la sueur | x | x | | o | |
| Génétique CFTR | x | x | | o | |
| Mesures de l'activité CFTR (Différence de potentiel nasale, courant court circuit sur biopsie rectale) | o | o | | o | |
| Elastase | x | x | | | |
| Stéatorrhée | o | o | o | | |
| Echographie abdominale | o | x | | | |
| RESPIRATOIRE | | | | | |
| Examen clinique/SPO2% | x | x | x | x | |
| Cs Kinésithérapeute | x | x | x | x | |
| EFR Courbe débits volume ± test de réversibilité | | x | x | x | |
| EFR plethysmographie | | o | x | x | |
| LCI/ROF | | | o | o | |
| Test de marche de 6 min | | | | o | |
| VO2max | | | | o | |
| Gaz du sang (PvCO2 ou PccO2) | | | o | | x |
| Enregistrement nocturne SPO2 (PCO2) | | | | | x |

| | Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1) | Annonce diagnostic sur symptômes (2) | Consultations de suivi (3) | Investigations annuelles ou périodiques (4) | Situations spécifique (5) |
|--|--|--------------------------------------|----------------------------|---|---------------------------|
| Rx Thorax | | x | o | x | |
| TDM thoracique | | | | o | x |
| Angioscanner | | | | | x |
| IRM pulmonaire | | | | o | x |
| Bilan allergologique | | | | o | |
| Fibroscopie bronchique (LBA) | | | | | x |
| INFECTIEUX | | | | | |
| ECBC après kiné au laboratoire CRCM Etude bactériologique et mycologique | x | x | x | x | |
| Recherche mycobactérie | | o | o | x | |
| IgE totales | | o | o | x | |
| IgE aspergillaire | | o | o | x | |
| Prick test aspergillus fumigatus | | o | o | x | |
| Sérologie aspergillaire | | o | o | x | |
| Dosage antifongique | | | | | x |
| Dosage antibiotiques | | | | | x |
| Coproculture (clostridium.sp) | | | | o | x |
| Hémoculture | | | | | x |
| INFLAMMATOIRE | | | | | |
| VS | | | o | o | x |
| CRP | | | o | o | x |
| IgG, IgA, IgM | | x | o | x | |
| GASTRO-ENTERO-HEPATIQUE & NUTRITIONNEL | | | | | |
| Examen clinique, Poids, Taille, IMC | x | x | x | x | |
| Transaminase, γGT, Phosphatases alcalines, bilirubine, | | x | o | x | |
| Vitamine A, vitamine E, TP | x | x | o | x | |
| Albuminémie | | o | | x | |
| Electrophorèse des protéines | | | | o | |
| RBP, préalbumine, oligoéléments, vitamine K | | | | o | |
| ASCA-ANCA | | | | | x |
| Calprotectine | | | | o | x |

| | Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1) | Annonce diagnostic sur symptômes (2) | Consultations de suivi (3) | Investigations annuelles ou périodiques (4) | Situations spécifique (5) |
|---|--|--------------------------------------|----------------------------|---|---------------------------|
| IgA transglutaminase | | | | | X |
| Echographie doppler hépatique et digestive | | | | X | X |
| Fibroscan | | | | | X |
| IRM/TDM abdominal | | | | | X |
| Endoscopie digestive haute | | | | | X |
| Endoscopie digestive basse | | | | | X |
| Marqueurs dépistage cancer digestif | | | | O | X |
| Autres: videocapsule, TOGD, PH métrie, manométrie | | | | | X |
| Cs spécialisée gastro enterologie, hépatologue | | | | | X |
| ORL | | | | | |
| Cs spécialisée | | O | O | X | X |
| Ecouvillonnage méat moyen Examen bactériologique, mycologique | | O | O | | X |
| Nasofibroscopie | | O | O | | X |
| TDM sinus | | | | | X |
| Audiogramme | | | | O | |
| Tests olfactifs | | | | | X |
| PHOSPHO-CALCIQUE, OSSEUX, ARTICULAIRE | | | | | |
| Recherche douleurs, déformations, et examen clinique | | | X | X | |
| 25OH-VitD | X | X | O | X | |
| PTH, ostéocalcine, | | | | X | |
| Calcium, phosphore | | | O | X | |
| Ostéodensitométrie | | | | X | |
| TDM, Rx | | | | | X |
| Calciurie, phosphaturie | | | | O | |
| autres marqueurs resorption osseuse (cross-laps etc..) | | | | O | |
| CROISSANCE & PUBERTE | | | | | |
| Taille, examen clinique puberté | | | X | X | |
| Âge osseux | | | | O | |
| Tests endocriniens | | | | | X |
| Cs spécialisée (endocrinologue, gynécologue adolescent) | | | | | X |

| | Annonce diagnostic nouveau-né dépisté ou iléus (1) | Annonce diagnostic sur symptômes (2) | Consultations de suivi (3) | Investigations annuelles ou périodiques (4) | Situations spécifique (5) |
|--|--|--------------------------------------|----------------------------|---|---------------------------|
| METABOLISME & RENAL | | | | | |
| Poids, TA, pertes urinaires | | o | x | x | |
| Cs spécialisée (diabétologue, néphrologue, urologue) | | | | o | x |
| Ionogramme | | | o | x | |
| Urée/creat urinaire, protéinurie | | | | x | |
| Glycémie à jeûn et postprandiale | | | | x | |
| HGPO | | | | x | |
| HBA1C | | | o | x | |
| Holter glycémique | | | | | x |
| Glycosurie, cétonurie | | | | | x |
| Bilan lipidique | | | | x | |
| Microalbuminurie | | | | o | |
| Oxalurie | | | | | o |
| Echographie rénale | | | | | o |
| GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE - FERTILITE | | | | | |
| Consultation spécialisée (patients adultes) | | | | x | x |
| OPHTALMOLOGIQUE | | | | | |
| Consultation spécialisée | | | | o | x |
| CARDIOLOGIQUE ET VASCULAIRE | | | | | |
| Examen clinique, TA | x | x | x | x | |
| Cs spécialisée | | | | | x |
| ECG | | | | o | x |
| Echographie doppler transthoracique | | | | o | x |
| Echographietraansoesophagienne | | | | | x |
| Investigations vasculaires | | | | | x |

(x) :indispensable ou fortement recommandé (o) en fonction du statut clinique du patient (ex diabète)

(1) L'annonce du diagnostic regroupe la première consultation et celles succesives à très court terme.

(2) L'annonce sur symptôme peut se faire à des âges très différents et avec des tableaux cliniques variés.

(3) consultation assurée par le médecin du CRCM.

(4) Examens à réaliser au moins une fois par an ou plus si contrôle

(5) Situations de comorbidités,d'urgence ou d'aggravation.

Ce tableau (non exhaustif) regroupe tous les âges et est à interpréter en fonction de l'âge et de l'apparition des comorbidités.

Annexe 6. Critères de diagnostic d'une ABPA

- La présence de signes cliniques aigu ou subaigu : toux, wheezing, dyspnée, douleur thoracique, expectoration de bouchons muqueux, chute du VEMS et/ou hyper-réactivité bronchique, exacerbation ne répondant pas au traitement habituel.
- La présence d'IgE totales supérieure à 1000 UI/ml (ou augmentation à plus de deux fois la valeur basale).
- La présence d'une sensibilisation à *Aspergillus* (tests cutanés en immédiat et/ou IgE spécifiques élevées).
- La présence d'anticorps précipitants (au moins 3 arcs en IE) et/ou la présence d'IgG spécifiques élevées.
- Des anomalies radiologiques récentes : infiltrats ou impactions mucoïdes (voire atélectasie), bronchectasie à la tomodensitométrie mais qui sont souvent difficile à différencier des manifestations pulmonaires de la mucoviscidose.
- D'autres marqueurs biologiques existent mais sont peu utilisés en raison de leur difficultés d'interprétation et/ou de l'absence de littérature consensuelle (IgE spécifiques recombinantes) ou encore en développement (TARC, marqueurs d'activation des basophiles...).

Annexe 7. Schéma vaccinal antigrippal

Schéma vaccinal: voie intramusculaire

| Âge | dose | N doses |
|-----------|--------|---------|
| 6-35 mois | 0.25ml | 1 ou 2* |
| 3-8 ans | 0.50ml | 1 ou 2* |
| ≥ 9 ans | 0.50ml | 1 |




Dès l'âge de 6 mois

En **primovaccination**: < l'âge de 9 ans, *2 doses à 4sem d'intervalle

En **rappel**: à tout âge, une seule dose

Associations vaccinales possibles

Annexe 8. Exemple d'une fiche d'information sur la désinfection



RECOMMANDATIONS POUR LA DESINFECTION PAR VAPEUR

Ceci est le moyen de désinfection que le réseau recommande de manière préférentielle pour les dispositifs réutilisables.

L'eau est chauffée à 95-97 °C et se transforme en vapeur pour une désinfection totale et rapide.

Vous pouvez utiliser n'importe quel désinfecteur à biberons tant que la désinfection dure au moins 6 minutes.

Elle se pratique uniquement sur du matériel nettoyé.

Si vous avez plusieurs aérosols à faire dans la journée, lavez chaque nébuliseur après utilisation et désinfectez-les tous en même temps.

Une totale désinfection n'est garantie que si le processus n'est pas interrompu.

Ce procédé naturel consomme peu d'électricité compte-tenu de la faible quantité d'eau utilisée.

Stockez les pièces une fois sèches (4h minimum) dans un endroit propre et sec (boîte plastique fermée ou linge propre non pelucheux) jusqu'à la prochaine utilisation.

EMERAA- Groupe aérosols
Version n°7- 6juin 2016

Annexe 9. Nouvelles thérapeutiques ciblant le gène ou la protéine CFTR

Jusqu'à ces dernières années, le traitement de la mucoviscidose est resté uniquement symptomatique. Des recherches plus innovantes visent à agir sur la cause de la maladie au niveau du gène ou de la protéine.

Thérapie génique

Les essais cliniques de thérapie génique appliquée à la mucoviscidose ont le plus souvent consisté en l'administration du cDNA *CFTR* normal par aérosol pour permettre la synthèse de la protéine CFTR normale dans l'épithélium respiratoire. La publication en juillet 2015 des résultats d'une étude clinique de thérapie génique de phase 2b, randomisée contrôlée contre placebo en double aveugle, avec une administration mensuelle pendant un an à l'aide d'un vecteur liposomique montre pour la première fois qu'une telle approche pourrait être prometteuse. En effet, on observe une amélioration significative bien que modeste du VEMS dans le groupe traité (n=78) par rapport au groupe placebo (n=62). Ces résultats encourageants laissent augurer de futurs développements dans le domaine de la thérapie génique pour la mucoviscidose, mais sans que l'on puisse en attendre de nouveaux traitements à brève échéance.

Thérapie de la protéine CFTR

Ataluren pour les mutations non sens

La première étude clinique de phase 3 ayant pour objectif une correction de la protéine CFTR a concerné 238 patients de plus de 6 ans porteurs de mutations de classe 1 ou mutations non sens qui arrêtent la synthèse de la protéine CFTR. Les patients sous ataluren n'ont pas amélioré leur fonction respiratoire et n'ont pas présenté moins d'exacerbations respiratoires que ceux du groupe placebo. Cependant le sous groupe de patients qui n'étaient pas sous traitement d'entretien par tobramycine inhalée diminuaient significativement moins leur VEMS sous ataluren en comparaison au placebo. A noter également dans cette étude la survenue d'insuffisance rénale aiguë chez 15% des patients sous ataluren contre <1% des patients sous placebo.

Ivacaftor pour les patients porteurs de mutation de classe 3

Cependant, les recherches en thérapie pharmacologique de la protéine CFTR ont abouti au premier traitement de médecine personnalisée dans la mucoviscidose pour les patients de 6 ans et plus porteurs de certaines mutations de classe 3 (défaut de régulation). Il s'agit de l'ivacaftor (kalydeco®) qui est une molécule potentiatrice permettant l'ouverture du canal CFTR à la membrane cellulaire. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012 pour la mutation G551D et en 2015 pour 8 autres mutations plus rares (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, et G1349D).

Les premières études cliniques de phase 3 randomisées contrôlées en double aveugle comparant sur une période de 48 semaines un traitement par ivacaftor à un placebo ont concerné les patients porteurs d'au moins une mutation G551D, d'une part chez les patients de 12 ans ou plus, d'autre part chez les enfants de 6 à 12 ans. Quel que soit l'âge, on a pu mettre en évidence un effet rapide et persistant pendant les 24 semaines de traitement de l'ivacaftor avec un gain de fonction

respiratoire (augmentation de 10 à 12% du VEMS) et une prise de poids. Chez les adolescents et adultes, on notait de plus une diminution de 55% des exacerbations respiratoires et une amélioration du score respiratoire de qualité de vie. La diminution très significative du chlore sudoral (-48 à -53 mmol/L) était un bon marqueur de cette efficacité de l'ivacaftor dans les 2 études.

L'étude PERSIST a montré que l'efficacité de l'ivacaftor se maintenait sur une période de 96 semaines supplémentaires sans problème de sécurité d'emploi du traitement par ivacaftor.

Les études en vie réelle ont confirmé les observations des essais cliniques quant à l'amélioration du VEMS (gain de 6,7%) et de l'IMC (gain de 0,8 kg/m²) à 6 mois. De plus était notées une diminution des hospitalisations et une réduction de la colonisation bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*. La réduction de la colonisation à *Pseudomonas* a été confirmée dans une autre étude. Des études de scanner thoracique avant et après traitement ont confirmé une amélioration des lésions pulmonaires avec amélioration des bronchectasies, des impactions mucoïdes et de l'épaississement des voies aériennes.

Il a été rapporté que les patients sévères (ayant un VEMS de moins de 40%) porteurs d'une mutation G551D qui n'avaient pas pu participer aux études cliniques, ont également tiré un bénéfice du traitement par ivacaftor.

L'étude clinique KONNECTION réalisée chez des patients de plus de 6 ans porteurs de mutations de classe 3 autres que la mutation G551D a montré que l'ivacaftor administré pendant 8 semaines permettait d'améliorer le VEMS (+10,7% par rapport au groupe placebo), l'IMC et le score de qualité de vie du domaine respiratoire. Comme pour les patients porteurs de la mutation G551D, il a permis une diminution franche du chlore sudoral (-49,3 mmol/L par rapport au groupe placebo). Ces résultats étaient maintenus sur une période de suivi de 24 semaines. L'ivacaftor a été généralement bien toléré.

Compte tenu de ces résultats d'études cliniques, confirmés par les premières observations en vie réelle, la prescription d'ivacaftor (kalydeco[®]) est désormais recommandée chez les patients porteurs de mutation de classe 3 (mutation G551D et 8 autres mutations plus rares). La posologie recommandée est celle utilisée dans les études cliniques de phase 3, à savoir un comprimé à 150 mg 2 fois par jour, à prendre après un repas riche en graisses. La surveillance du bilan biologique hépatique est recommandée à un mois de l'initiation du traitement, puis tous les 3 mois la première année et ensuite une fois par an, en raison d'anomalies biologiques hépatiques qui ont été rapportées dans certains cas.

La surveillance à long terme en vie réelle des patients traités est particulièrement importante, tant pour détecter d'éventuels effets indésirables que pour confirmer le maintien de l'efficacité respiratoire et extra-respiratoire au long cours.

Ivacaftor pour les patients porteurs de mutations autres que les mutations de classe 3

En revanche, l'ivacaftor administré seul n'a pas permis d'amélioration significative du VEMS dans une étude clinique de phase 2 randomisée contrôlée contre placebo d'une durée de 16 semaines chez des patients homozygotes delta F508. La légère diminution du chlore sudoral observée à 16 semaines chez les patients sous ivacaftor par rapport à ceux sous placebo n'a pas été confirmée dans la phase d'extension à 40 semaines. Cette étude a permis de conclure que l'ivacaftor seul n'est pas efficace chez les patients homozygotes delta F508.

Des études électrophysiologiques *in vitro* suggèrent que l'ivacaftor pourrait avoir un effet sur des mutations CFTR faux sens associées à une fonction CFTR résiduelle à la surface cellulaire.

Une étude clinique randomisée contrôlée contre placebo en groupes parallèles d'une durée de 24 semaines a été réalisée chez 69 patients de plus de 6 ans porteurs d'une mutation R117H (mutation de classe 4 avec fonction CFTR résiduelle). L'amélioration du VEMS (+2,1%) à 24 semaines n'atteignait pas le seuil de significativité pour l'ensemble de la cohorte. Cependant, on observait une diminution significative du chlore sudoral et une amélioration du score respiratoire du questionnaire qualité de vie. De plus, l'amélioration du VEMS était significative à 24 semaines dans le sous-groupe des patients adultes (+5,0%). La FDA américaine a donné une autorisation de mise sur le marché de l'ivacaftor pour les patients porteurs de mutation R117H. Il n'existe pas aujourd'hui d'AMM en France mais certains patients sévères porteurs d'une mutation R117H ont pu recevoir de l'ivacaftor en traitement compassionnel.

Ivacaftor en association au lumacaftor pour les patients homozygotes delta F508

L'utilisation d'un correcteur devrait permettre d'acheminer une petite quantité de CFTR des patients porteurs de mutation delta F508 à la membrane. Néanmoins, l'utilisation d'un correcteur comme le lumacaftor, utilisé seul, n'est pas efficace.

En revanche l'association d'ivacaftor et de lumacaftor semblait prometteuse suite à une étude clinique de phase 2 chez des homozygotes delta F508 montrant une amélioration du VEMS dans le groupe traité.

L'association d'ivacaftor et de lumacaftor (Orkambi[®]) chez des patients de plus de 12 ans homozygotes delta F508 au cours de 2 études cliniques de phase 3 a permis une amélioration modérée mais significative de la fonction respiratoire (augmentation absolue du VEMS de 2,6 à 4,0%) et une diminution de la fréquence des exacerbations respiratoires (-30 à 39%). La FDA américaine a donné en juillet 2015 une autorisation mise sur le marché de cette nouvelle thérapeutique. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès des autorités de santé en Europe et en France.

Il est possible que l'efficacité clinique modérée soit liée à des interactions entre l'ivacaftor et le correcteur à la membrane cellulaire, entraînant une instabilité de CFTR comme démontré dans des études *in vitro*.

Conclusion

Même si pour l'instant, l'ivacaftor n'est indiqué que chez 3-5% des patients, les études sur cette molécule ont permis de valider cette stratégie thérapeutique de correction de la protéine CFTR.

Par ailleurs l'efficacité, même modeste, sur la fonction respiratoire, de l'association d'un potentiateur (ivacaftor) et d'un correcteur (lumacaftor) chez les patients homozygotes delta F508 qui représentent 45% des patients en France, permet également de valider cette stratégie thérapeutique.

D'autres recherches sont en cours pour développer de nouvelles molécules corrigeant les anomalies de CFTR et en particulier pour trouver des associations correcteur-potentiateur plus efficaces.

Annexe 10. Bénéfices de l'exercice ou de l'activité physique (AP) régulière et du réentraînement à l'effort

- Amélioration de la tolérance à l'effort, habituellement exprimée par la consommation maximale d'oxygène (VO₂max)
- Amélioration de la fonction pulmonaire (diminution de la dyspnée, désencombrement bronchique, amélioration des échanges gazeux)
- Amélioration de la fonction musculaire (prise de masse maigre, amélioration de la force des muscles)
- Amélioration du capital osseux
- Amélioration du profil glycémique
- Amélioration du pronostic de survie. La survie à long terme est étroitement liée à une AP régulière, avec une corrélation significative entre la VO₂max ou la masse maigre et le pronostic de survie
- Amélioration de la qualité de vie
- Ralentissement du déclin de la fonction respiratoire. Une large étude internationale en cours (ACTIVATE-CF) a pour objectif de montrer qu'un programme de réentraînement à l'effort, partiellement supervisé améliore le VEMS
- Amélioration de la viscosité du mucus, par la pratique d'une AP modérée, par action directe sur le déséquilibre ionique transmembranaire lié au dysfonctionnement du CFTR.

A l'âge adulte, la mucoviscidose se présente comme une maladie chronique multi-viscérale (ostéoporose, diabète, risque accru de néoplasie notamment digestive, progression de l'insuffisance respiratoire), avec pour conséquence un déconditionnement à l'effort, plus marqué chez la femme.

Le niveau d'AP est corrélé avec le niveau de capacité aérobie, le nombre d'exacerbations, le nombre d'hospitalisations et la fonction pulmonaire, et les bénéfices du réentraînement sont d'autant plus marqués que le déconditionnement est important.

Chez les patients en attente de transplantation, le devenir post greffe à 1 an est d'autant meilleur que la capacité d'effort pré greffe est élevée, d'où l'importance de maintenir un bon niveau d'AP jusqu'à la greffe.

En post greffe, le réentraînement à l'effort améliore la limitation musculaire périphérique souvent observée alors que le patient n'a plus que peu ou pas de limitation respiratoire à l'AP.

Annexe 11. Recommandations pratiques pour le réentraînement à l'effort

Les recommandations habituelles sont :

- Durée totale du programme initial : 2 à 3 mois
- Durée de la séance : 20 à 45 minutes
- Fréquence des séances : 3 fois/semaine minimum
- Intensité d'exercice correspondant à une fréquence cardiaque cible respectant le seuil de dyspnée et une SpO₂ supérieure à 91-92%
- Activités : en aérobie / endurance (comme la marche, le vélo, la course, la natation...) **et** en résistance (renforcement musculaire, escalade, gymnastique...), pour développer des compétences différentes
- Prise en charge des troubles de la posture et des troubles métaboliques éventuels.

Les activités recommandées dépendent de la sévérité de la maladie et de la prescription médicale personnalisée et adaptée. Quelques activités sont à discuter au cas par cas :

- La plongée sous-marine avec bouteilles reste déconseillée
- Les sports traumatiques (ou de contact) sont à éviter si le patient est porteur d'une chambre implantable ou s'il est à risque hémorragique
- La réalisation du test d'altitude (« hypoxémie altitude simulation test ») est recommandée si un séjour à haute altitude est prévu
- La fréquentation de la piscine est controversée, l'évitement des pédiluves est toujours recommandé

Chez l'enfant, ce programme « classique » très codifié, peut s'avérer un peu monotone. On privilégiera le côté ludique, le rêve, le plaisir... On s'appuiera sur des athlètes « modèle sportif », on variera les activités, on prendra en compte les préférences d'activités ou de sports de l'enfant. L'objectif est de maintenir la motivation de l'enfant pendant la durée du programme et au-delà. L'apport de nouvelles technologies peut être utile, comme par exemple des exercices réalisés par la Wii.

Le suivi du réentraînement

- améliore l'adhésion du patient. En répétant le test de terrain (test de marche, test navette, test rectangulaire d'endurance) et l'éducation thérapeutique, on facilitera la visualisation des progrès par le patient.
- permet d'adapter le protocole en fonction des évènements intercurrents qui peuvent survenir à tout moment et de dépister des complications, comme le possible surentraînement chez l'enfant.

Annexe 12. Place des séjours en centre de réhabilitation respiratoire

Les programmes ambulatoires réalisés au domicile du patient ou au cabinet du kinésithérapeute doivent être encouragés mais il existe des situations où la participation du patient à un programme de réentraînement à l'effort au sein d'un centre dédié est recommandée :

- Pour le patient quel que soit son niveau de fonction respiratoire s'il ne parvient pas à mettre en place dans son quotidien un niveau suffisant activité physique après qu'un programme ambulatoire lui ait été proposé ; ce d'autant qu'il existe un contexte d'addiction, de dépression ou une situation socio-familiale défavorable
- S'il existe une dénutrition
- Au décours d'une exacerbation bronchique sévère ou de complications (hémoptysie ou pneumothorax) quand le patient est stabilisé cliniquement mais peine à retrouver son niveau d'activité physique ; il importe de lui redonner confiance et de le guider dans son programme de réentraînement
- Au décours d'une grossesse, les deux premières années suivant la naissance peuvent être difficiles pour la jeune femme, le séjour devra l'aider à trouver une nouvelle organisation lui permettant d'assumer son nouveau rôle de mère mais en aménageant le temps suffisant pour ses soins et l'activité physique
- Patient candidat à la transplantation pulmonaire
- Post-transplantation si le patient présente une amyotrophie importante souvent liée au temps de séjour aux soins intensifs.

Le patient doit être confié à un centre de réhabilitation ayant une expertise reconnue dans la prise en charge la mucoviscidose, dans sa dimension de maladie chronique multi-viscérale, avec des besoins nutritionnels (régime hypercalorique, riche en graisses) et des complications (diabète insulino-dépendant, risque accru de déshydratation) spécifiques, mais aussi dans ses conséquences psycho-affectives. Le séjour se doit d'être un temps privilégié d'éducation thérapeutique.

Les centres doivent :

- avoir mis en place des mesures d'hygiène adaptées afin d'éviter le plus possible les transmissions croisées.

Ils doivent pouvoir :

- proposer un temps de kinésithérapie suffisant permettant une prise en charge individualisée,
- prendre en charge en toute sécurité les patients les plus sévères (oxygène-dépendants, hypercapniques), ce qui suppose un accès à l'oxygène liquide et une connaissance de la ventilation non invasive.
- Proposer une aide au sevrage tabagique ou autre addiction
- Connaître les spécificités du patient transplanté pulmonaire

A l'issue de ce séjour le patient aura organisé avec l'équipe du centre de réhabilitation un programme d'activités physiques adaptées à ses conditions de vie afin de conserver le bénéfice obtenu et l'entretenir.

Annexe 13. Education thérapeutique : exemples d'objectifs de travail

1. dans le domaine respiratoire

- Repérer les signes d'alerte d'une exacerbation respiratoire et réagir face à des signes d'exacerbation (objectif prioritaire).
- Réaliser un drainage bronchique, adapter le drainage bronchique en fonction de l'encombrement
- Réaliser un aérosol et/ou un spray
- Discuter d'un sport à pratiquer et adapter son effort physique à son essoufflement

2. dans le domaine nutritionnel

- Repérer les aliments qui contiennent des graisses et adapter la quantité d'enzymes pancréatiques à chaque prise alimentaire (objectif prioritaire)
- Repérer les aliments riches en sel et repérer les situations justifiant une supplémentation en sel et en eau (objectif prioritaire)
- Connaître la nécessité d'un apport calorique adapté
- Identifier la conduite à tenir face à une perte de poids

3. en génétique-fertilité-désir d'enfant

- Expliquer le mode de transmission de la maladie
- Comprendre l'influence de l'anomalie génétique sur les organes génitaux
- Connaître les possibilités de procréation et d'aide médicale à la procréation
- Analyser les risques d'une grossesse

Les compétences d'adaptation (ou psycho-sociales), quelques exemples :

- Gérer le stress et les émotions
- Favoriser l'intégration scolaire ou professionnelle
- Discuter des problèmes rencontrés dans la gestion de sa santé et de ses loisirs avec son entourage et avec les soignants
- Négocier avec les soignants les traitements et les périodes de cure en fonction de sa vie quotidienne

Enfin, selon les demandes du patient, les difficultés repérées dans son quotidien, d'autres connaissances ou compétences peuvent être abordées, avec lui et son entourage.

Annexe 14. Examens réalisés au cours du bilan pré-greffe

TABLE 1: Preparatory tests for LTX*.

-
- (i) Lab tests with blood group, HLA typing, and anti-HLA antibodies
 - (ii) Assessment of vaccination status, booster injection if necessary
 - (iii) Pulmonary function tests: body plethysmography, measurement of diffusion capacity, and standardised exercise test
 - (iv) Chest CT without contrast agent, preferably not older than 6 months
 - (v) Blood gas analysis at rest
 - (vi) Current sputum culture
 - (vii) ECG, echocardiography with evaluation of pulmonary artery pressure, and right ventricular function
 - (viii) Right heart catheter if necessary
 - (ix) Assessment of nutritional status
 - (x) Abdominal sonography (including recording signs of portal hypertension), abdominal CT if necessary
 - (xi) Gastroscopy and colonoscopy if necessary

 - (xii) ENT examination, with sinus CT scan if necessary, throat and sinus swabs if necessary
 - (xiii) Bone density scan
 - (xiv) Gynaecological/urologic screening
 - (xv) Psychological assessment
 - (xvi) Dental examination
 - (xvii) Presentation at ophthalmologist
 - (xviii) Presentation at dermatologist
 - (xix) Duplex sonography of the afferent arteries if necessary
 - (xx) Peripheral closing pressure of the ankle arteries if necessary
-

* Listing reflects consensus of the ECORN-CF working group. Some centres may request further investigations.

Annexe 15. Grossesse : Implications

La grossesse est fortement déconseillée chez les femmes ayant un VEMS inférieur à 30 %.

Chez les femmes dont le VEMS est entre 30 et 50 %, l'analyse des réponses montre un relatif accord, mais pas de consensus. On peut dégager les recommandations suivantes :

- dans tous les cas, les éléments cliniques autres que la fonction respiratoire sont à prendre en compte : stabilité du VEMS, notion ou pas d'antibiodépendance, notion de stabilité clinique, état nutritionnel, existence d'un diabète, adhérence aux soins...

- plusieurs experts déconseillent la grossesse aux patientes avec un VEMS inférieur à 40 %.

La grossesse est fortement déconseillée chez les femmes avec

- une hypoxémie de repos (PaO₂ inférieure à 60 mm de mercure).
- une hypercapnie (PACO₂ supérieure à 44 mm de mercure).
- une hypertension artérielle pulmonaire.

Chez les femmes ayant une colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant, la grossesse est possible si la patiente est cliniquement stable sur le plan respiratoire et si la réponse clinique au traitement antibiotique est habituellement bonne.

Concernant les grossesses chez les femmes avec colonisation chronique à *Burkholderia cepacia*, aucun consensus n'existe en raison de la rareté des expériences dans ce contexte. Il faut souligner l'importance de la stabilité clinique habituelle, la réponse habituelle aux cures antibiotiques intraveineuses, l'identification précise du germe (*génomovar*).

La grossesse est également fortement déconseillée chez les femmes ayant

- un index de masse corporelle inférieur à 18.
- un diabète mal équilibré.
- une hypertension portale.

Annexe 16. Grossesse : Médicaments à visée respiratoire

Concernant les traitements inhalés :

- Les traitements par RhDNase, colimycine, sérum salé hypertonique, corticoïdes inhalés, bêta-2-mimétiques inhalés de type Terbutaline peuvent être utilisés pendant toute la grossesse.
- Concernant le traitement par tobramycine inhalé, il n'y a pas de données dans la littérature. Il n'y a pas d'effet tératogène chez l'animal. Le risque d'ototoxicité chez le fœtus n'est pas connu. En cas d'utilisation, il faut informer la mère et proposer une surveillance du nourrisson.

L'azithromycine peut être utilisée pendant la grossesse.

Références bibliographiques

Synthèse à destination du médecin traitant

Thèse Angers 2015, Dr M. Leannec et S. Le Crom : Place du médecin généraliste autour de l'enfant atteint par la mucoviscidose : regards croisés des médecins généralistes et des familles des patients suivis au CRCM d'Angers- Le Mans en 2014.

Parcours de soins - Maladie chronique. Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique. Février 2014. HAS.

http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_2015_0.pdf

Holué C. [Maladies rares : une affaires de spécialistes ?]. Rev Prat. 2012;62(1):81– 3.

Diagnostic et évaluation initiale

Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. Pediatrics 2007; 119:19-28.

Goubau C, Wilschanski M, Skalická V, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. Thorax 2009; 64:683-91.

Munck A, Houssin E, Roussey M. The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening. J Pediatr 2009 155:928-930.

Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. Pediatrics 2009; 123:714-22.

Jadin SA, Grace SW, Zhang Z, et al. Growth and pulmonary outcomes during the first 2year of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cvstic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. Am J Clin Nutr 2011; 93(5):1038-47.

Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40:199-201.

Sermet-Gaudelus I, Mayell S, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010; 9:323-29.

Stick SM, Brennan S, Murray C, et al; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr 2009; 155:623-8.

Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1999; 28:321-8.

Blau H, Linnane B, Carzino R, et al. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage in young, non-expectorating cystic fibrosis children. J Cyst Fibros 2014; 13:106-10.

Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, et al. ACFBAL Study Investigators. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on Pseudomonas aeruginosa infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. JAMA 2011; 306:163-71.

Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al. AREST CF Investigators. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. N Engl J Med 2013; 368:1963-70.

Pillarsetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:75-81.

Winterstein AG, Eworuke E, Xu D. Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:874-84.

Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Italian Group for P aeruginosa Eradication in Cystic Fibrosis. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012; 67:853-9.

Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Early Pseudomonas Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165:847-56.

Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D, Nguyen-Khoa T; Groupe de travail "Dépistage néonatal" de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose. *Arch Pediatr*. 2010; 17(9):1349-58.

Annnonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique. HAS Février 2014.

https://www.hassante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1732565

Prise en Charge Nutritionnelle et digestive

Konstan MW BS, Wohl ME et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; (142):624-30.

Yen EH QH, Borowitz D. Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2013; 162:530-5.

Borowitz D RK, Rosenfeld M et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009; (155):S73-93.

Sermet-Gaudelus I CL, Vrielynck S et al. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie* 2014; (21):654-662.

Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson P, Levy H, Quintero D, Goday PS. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3):378-83.

Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, Maudinas R, Michaud L, Mas E. Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adult cystic fibrosis. *Rev Mal Respir* 2015; 32(6):566-85.

Schindler T, Michel S, Wilson AW. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract* 2015; (4):488-500.

Connett GJ, Pike KC. Nutritional outcomes in cystic fibrosis - are we doing enough? *Paediatr Respir Rev* 2015; (Suppl 1):31-4.

Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4):CD001198.

Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, Flume PA, Morgan WJ. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. *J Pediatr* 2015; 167(5):1081-8.

Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol* 2015; 15(6):589-97.

Agostoni C, Edefonti A, Calderini E, Fossali E, Colombo C, Battezzati A, Bertoli S, Milani G, Bisogno A, Perrone M, Bettocchi S, De Cosmi V, Mazzocchi A, Bedogni G. Accuracy of Prediction Formulae for the Assessment of Resting Energy Expenditure in Hospitalized Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(6):708-712.

Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, Guill MF, Guillerman RP, Leone CG, Maguiness K, Monchil L, Powers SW, Rosenfeld M, Schwarzenberg SJ, Tompkins CL, Zemanick ET, Davis SD. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016; 137(4).

Daitch V, Babich T, Singer P, Leibovici L. Quality of Reporting Nutritional Randomized Controlled Trials in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(2):265-9.
Lambe C, Mallet P, Bailly C, Sermet-Gaudelus I. Nutritional status assessment in patients with cystic fibrosis. *Rev Prat* 2015; 65(8):1100-3.

Kinésithérapie

Gruey M. Exercice et mucoviscidose : état de la question. 21^{ème} Congrès de Pneumologie en Langue Française ; 2017.

Thumerelle M, Perez T, Gauchez H, Y. Carcano. Intérêt de la spirométrie incitative. Journées Internationales en Kinésithérapie Respiratoire Instrumentale (Lille) 2005.

Overend TJ, Anderson CM, Lucy SD, Bhatia C, Jonsson BI, Timmermans C. AARC Clinical Practice Guideline: Incentive Spirometry. *Respiratory Care* 1991; 36:1402-1405.

Do Nascimento Jr P, Módolo NS, Andrade S, Guimarães MM, Braz LG, El Dib R. The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: a systematic review. *Chest* 2001; 120:971-978.

Brooks-Brunn JA. Postoperative atelectasis and pneumonia. *Heart Lung* 1995; 24:94-115.
Scuderi J., Olsen GN. Respiratory therapy in the management of postoperative complications. *Respir Care* 1989; 34:281-291.

Selleron B. Mesurer l'essoufflement en 4 dimensions ! *Kinésithérapie Scient.* 2014 .0551:55.
Van der Schans CP, Van der Mark TW, De Vries G, Piers DA, Beekhuis H, Dankert-Roelse JE, Postma DS,

Koëter GH. Effect of positive expiratory pressure breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1991, 46(4):252-6.

Mc Cool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies : ACCP Evidence- based. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):250S-259S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.250S.

Christensen EF, Nedergaard T, Dahl R. Long-term treatment of chronic bronchitis with positive expiratory pressure mask and chest physiotherapy. *Chest* 1990 ; 97(3):645-50.

Postiaux G. La kinésithérapie respiratoire de l'enfant. Ed. De Boeck-Université, Bruxelles, 3^{ème} édition. 2006.

Konstan MW, Stern RC, Doershuk. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 1):689-693.

Lagerkvist AL, Sten GM, Redfors SB, Lindblad AG, Hjalmarsen O. Immediate Changes in Blood-Gas Tensions During Chest Physiotherapy With Positive Expiratory Pressure and Oscillating Positive Expiratory Pressure in Patients With Cystic Fibrosis. *Respiratory Care* 2006; 51(10):1154-61.

Reychler G, Opdekamp C. La kinésithérapie (dans la mucoviscidose). Elsevier-Masson, 2^{ème} éd. 2011

McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive expiratory pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138(6):845-50.

Althaus P. Place de l'aide instrumentale dans le traitement de la mucoviscidose. *Rev Mal Respi* 2003; 20: 3S194-3S200.

Recommandations des Journées Internationales de Kinésithérapie Respiratoire Instrumentale. *Ann. Kinésithér* 2001; t 28, n°4, pp. 166-178 Masson, Paris 2001.

App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, Lindemann H, Dasgupta B, King M, Brand P. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: flutter vs autogenic drainage. *Chest* 1998;114(1):171-177

Ghion C, Reychler G. Comparaison de deux appareils respiratoires à pression expiratoire positive oscillante (Opep): Acapella et Aérobika. 8^{ème} Journées de recherche en kinésithérapie respiratoire.

Svenningsen S et al. Patient satisfaction survey demonstrated consistent results of the patient reported outcomes in the clinical study Trudell Medical international: ERS, 2014.

Rand S, Ammani.-Prasad S.Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine, 2012.

Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, Bishop J, Cobb R, Burton K, Wood M, Moran F, Black R, Bowen S, Dav R, Depiazzi J, Doiron K, Doumit M, Dwver T, Elliot A, Fuller L, Hall K, Hutchins M, Kerr M, Lee AL, Mans C, O'Connor L, Steward R, Potter A, Rasekaba T, Scoones R, Tarrant B, Ward N, West S, White D, Wilson L, Wood J, Holland AE. Clinical practice guidelines Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and NewZealand: A clinical practice guideline, *Respirology*. 2016; 21(4):656-67.

Actualisation des précautions standard - Hygiènes - Volume XXV - Juin 2017.
https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf

Konstan MW, Stern RC, Doershuk. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *CF. J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 1):689–693.

Lagerkvist AL, GM Sten, SB Redfords, AG Linblad, O Hjalmarson. Immediate Changes in Blood-Gas Tensions During Chest Physiotherapy With Positive Expiratory Pressure and Oscillating Positive Expiratory Pressure in Patients With Cystic Fibrosis *Respiratory* 2006; 51(10):1154-61.

Laube BL et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–1331.

King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections (Review). *Cochrane Database Syst Rev*.2010;(3):CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub2.

Reychler G, Coppens T, Leonard A, Palem A, Lebecque P. Cystic fibrosis: instrumental airway clearance techniques. *Rev Mal Respir*. 2012 Feb;29(2):128-37.

McIlwaine MP¹, Lee Son NM, Richmond ML. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Curr Opin Pulm Med*. 2014 Nov;20(6):613-7.

Dwyer TJ, Robbins L, Kelly P, Piper AJ, Bell SC, Bye PT. Non-invasive ventilation used as an adjunct to airway clearance treatments improves lung function during an acute exacerbation of cystic fibrosis: a randomised trial. *J Physiother*. 2015; 61(3):142-7.

Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for Cystic Fibrosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 21;(12) No.: CD001401.

Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: An overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med*. 2006; 100(2):191-201.

Infections bactériennes

Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13:s23-s42.

Mogayzel, PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:680-689.

Pathologies fongiques

Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse B, Delahaes L, Symoens F, Bouchara JP. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis - a review. *Medical Mycology* 2009; 47:387-397.

Touati K, Nguyen Do Ngoc L, Delhaes L. The airway colonization by opportunistic filamentous fungi in patients with cystic fibrosis: recent updates. *Cur Fungal Infect Rep* 2014; 8:302-311.

Mouhajir A, Matray O, Giraud S, Mély L, Marguet C, Sermet-Gaudelus I, Le Gal S, Labbé F, Person C, Troussier F, Ballet JJ, Gargala G, Zouhair R, Bournoux ME, Bouchara JP, Favennec L. Long-Term *Rasamsonia argillacea* Complex Species Colonization Revealed by PCR Amplification of Repetitive DNA Sequences in Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2804-2812.

Armstead J, Morris J, Denning D. Multy country estimate of different manifestations of aspergillosis in cystic fibrosis. *PlosOne* 2014; 9(6) :e98502.

Stevens A, Moss R, Kurup V, Knutsen A, Greenberger P, Judson M, Denning D, Crameri R, Brody A, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G, and participants in the CFconsensus conference. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art : cystic fibrosis foundation consensus conference CID 2003; 37 (suppl 3): S225-264.

Hayes D Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:1145-8.

Thomson J, Wesley A, Byrnes C, Nixon G. Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:164-170.

Lehmann S, Pfannenstiel C, Friedrichs F, Kroger K, Wagner N, Tenbrock K. Omalizumab : a new treatment option for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8:141.

Tanou K, Zintzaras E, Kaditis A. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol* 2014;19:503.

Fillaux J, Bremont F, Murriss M, Cassaing S, Rittié JL, Tétu L, Segonds C, Abbal M, Bieth E, Berry A, Pipy B, Magnaval JF Assessment of aspergillus sensitization or persistent carriage as a factor in lung function impairment in cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis* 2012; 44:842-847.

Baxter C, Dunn G, Jones A, Webb K, Gore R, Richardson M, Denning D Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. 2013; *JACI*, 132 :560-566.

Kuiper L . Ruijgrok E. A Review on the clinical use of inhaled Amphotericin B. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2009; 22 :213-227.

Infections virales respiratoires

Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, Ashman J, Ireland DC, Hammersley V, et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51(11):1115-22.

Van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, Flear A, Kimpen JL, Wilbrink B, et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. *Pediatrics* 2008; 122(6):1171-6.

De Almeida MB, Zerbinati RM, Tateno AF, Oliveira CM, Romao RM, Rodrigues JC, et al. Rhinovirus C and respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(6):996-9.

Asner S, Waters V, Solomon M, Yau Y, Richardson SE, Grasemann H, et al. Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11(5):433-9.

Hoek RA, Paats MS, Pas SD, Bakker M, Hoogsteden HC, Boucher CA, et al. Incidence of viral respiratory pathogens causing exacerbations in adult cystic fibrosis patients. *Scand J Infect Dis* 2013; 45(1):65-9.

Wark PA, Tooze M, Cheese L, Whitehead B, Gibson PG, Wark KF, et al. Viral infections trigger exacerbations of cystic fibrosis in adults and children. *Eur Respir J* 2012; 40(2):510-2.

Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, Mutton KJ, Guiver M, Webb AK, et al. Chronic rhinovirus infection in an adult with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2013; 51(11):3893-6.

Etherington C, Naseer R, Conway SP, Whitaker P, Denton M, Peckham DG. The role of respiratory viruses in adult patients with cystic fibrosis receiving intravenous antibiotics for a pulmonary exacerbation. *J Cyst Fibros* 2014; 13(1):49-55.

Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Hull J, Olinsky A, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26(6):371-9.

Esther CR, Jr., Lin FC, Kerr A, Miller MB, Gilligan PH. Respiratory viruses are associated with common respiratory pathogens in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(9):926-31.

Chattoraj SS, Ganesan S, Jones AM, Helm JM, Comstock AT, Bright-Thomas R, et al. Rhinovirus infection liberates planktonic bacteria from biofilm and increases chemokine responses in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Thorax* 2011; 66(4):333-9.

Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999; 103(3):619-26.

Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1991; 27(5):308-11.

Conway SP, Simmonds EJ, Littlewood JM. Acute severe deterioration in cystic fibrosis associated with influenza A virus infection. *Thorax* 1992; 47(2):112-4.

Nash EF, Whitmill R, Barker B, Rashid R, Whitehouse JL, Honeybourne D. Clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza (swine flu) in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2011; 66(3):259.

Colombo C, Battezzati PM, Lucidi V, Magazzu G, Motta V, Alicandro G, et al. Influenza A/H1N1 in patients with cystic fibrosis in Italy: a multicentre cohort study. *Thorax* 2011; 66(3):260-1.

Van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, Wilbrink B, et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. *Pediatrics* 2008; 122(6):1171-6.

Jagannath VA, Asokan GV, Fedorowicz Z, Lee TW. Neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD008139.

Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5:CD007743.

Inflammation, utilisation des anti inflammatoires et de l'azithromycine

Fayon M, Airway-Inflammation Group, Société Française de la Mucoviscidose. CF-Emerging therapies: Modulation inflammation. *Paediatric respiratory reviews* 2006; 7 Suppl 1:S170-4.

Fayon M, Chiron R, Abely M, pour le Groupe "Inflammation" de la Societe Francaise de la Mucoviscidose. [Measurement of pulmonary inflammation in cystic fibrosis]. *Revue des maladies respiratoires* 2008; 25(6):705-24.

Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13 Suppl 1:S23-42.

Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chiron R, Fayon M. Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires* 2015; 2(6):557-65.

Fayon M, Corvol H, Chiron R, Bui S, et le Groupe de travail inflammation de la Societe francaise de la Mucoviscidose. [National consensus regarding the prescription of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis]. *Archives de Pediatrie* 2014; 21(1):88-94.

Prise en charge de la pathologie ORL

Aanaes K, Buchwald DM, Hujler T, Skov M, Alanin M, Johansen HK. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27(1):1-4.

Aanaes K, Johansen HK, Skov M, Buchwald FF, Hujler T, Pressler T, Hoiby N, Nielsen KG, von Buchwald C. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients-can chronic lung infections be postponed? *Rhinology* 2013; 51(3):222-30.

Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, Fokkens WJ, Brimicombe RW, Heijman HGM. Importance of bacteriology in upper airways of patients with cystic fibrosis. *J. Cyst fibros* 2013; 25:S1569-1993.

Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L, Yang L, Folkelsdon A, Jarmer HO, Aanaes K, Von Buchwald C, Hoiby N, Molin S. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J* 2012 Jan; 6(1):31-45.

Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelmann WE, Johnson CA; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151(2):134-9, 139.

Rasmussen J, Aanaes K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, von Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. *J Cyst fibros* 2012; 11(2):93-9.

Nouvelles thérapeutiques

Alton EWF, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015 ; 3(9):684-91.

Barry PJ, Plant BJ, Nair A, et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest* 2014; 146(1):152-8.

Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther* 2014; 145:19-34.

Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(7):527-38.

Cholon DM, Quinney NL, Fulcher ML, et al. Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of Δ F508 CFTR in cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2014; 6(246):246ra96.

Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67(1):12-8.

Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (11):1219-25.

De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014; 13:674-80.

Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest* 2012; 142(3):718-24.

Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, et al. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros* 2013; 12(6):599-603.

Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2015; 60(5):703-12.

Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murriss-Espin M, Corvol H, Munck A. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. *Rev Mal Respir* 2016; 33(8):658-665.

Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(7):539-47.

Lee TW, Southern KW. Topical cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene replacement for cystic fibrosis-related lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11:CD005599.

McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med* 2014; 2(11):902-10.

Moss RB, Flume PA, Elborn JS, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015 ; 3:524:33.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365 (18): 1663-72.

Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(2):175-84.

Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, et al. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *J Cyst Fibros* 2015; 14(1):84-9.

Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, et al. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros* 2016; 15(1):116-22.

Van Goor F, Yu H, Burton B, et al. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros* 2014; 13(1):29-36.

Veit G, Avramescu RG, Perdomo D, et al. Some gating potentiators, including VX-770, diminish $\Delta F508$ -CFTR functional expression. *Sci Transl Med*. 2014 Jul 23; 6(246):246ra97.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373(3):220-31.

Réhabilitation respiratoire

Osadnik CR et al. Principles of rehabilitation and reactivation. *Respiration* 2015; 89:2-11.

Karila C et al. Physical activity and exercise training for patients with cystic fibrosis. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 301-313.

Rand et al. Exercise as part of a cystic fibrosis therapeutic routine. *Rev Respir Med* 2012; 6: 341-352.

Dwyer et al. The role of exercise in maintaining health in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(6): 455-460.

Hebestreit A et al. Exercise inhibits epithelial sodium channels in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 443-6.

Schmitt L et al. Exercise reduces airway sodium ion reabsorption in cystic fibrosis but not in exercise asthma. *Eur Resp J*. 2011; 37: 342-8.

Erickson ML et al. Skeletal muscle oxidative capacity in patients with CF patients. *Exp Physiol* 2015; 100: 545-52.

García ST et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 2011; 140: 475-81.

Troosters T et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33: 99-106.

Dill EJ et al. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2013; 144: 981-9.

Hebestreit H et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 26.

Radkte T et al. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 28, 6: CD002768.

Schneiderman-Walker J et al. A randomized controlled trial of a three-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 136: 304-10.

Kreimler S et al. Effect of supervised training on FEV1 in CF: a randomized controlled trial. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 714-20.

Wheatley CM et al. Exercise is medicine in Cystic Fibrosis. *Exerc Sport Sci Rev* 2011; 39: 155-160

Savi D et al. Relationship between daily physical activity and aerobic fitness in adults with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015; 9: 15-5.

Cox NS et al. Physical activity participation by adults with cystic fibrosis: An observational study. *Respirology* 2015; (3):511-8.

Li M et al. Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 626-32.

Langer D et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 572-8.

Reinsma GD et al. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:1310-6.

Van de Weert-van Leeuwen PB et al. Chronic inflammation and infection associate with a lower exercise training response in cystic fibrosis adolescents. *Respir Med* 2014; 108: 445-52.

Hebestreit H, and the European Cystic Fibrosis Exercise Working Group. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration* 2015; 90: 332–351.

Ruf K et al. Risks associated with exercise testing and sports participation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 339-45.

Bradley J, O'Neill B, Kent L, Hulzebos EH, Arets B, Hebestreit H; Exercise Working Group European CF Society, for publication in *Journal of CF*; Exercise Working Group European CF Society. Physical activity assessment in cystic fibrosis: A position statement. *J Cyst Fibros* 2015; 14:e25-32.

Swisher A et al. Exercise and Habitual physical activity for people with cystic fibrosis: a clinical practice guideline for prescription. *Cardiopulmonary Physical Therapy J* 2015; 26: 85-98.

Croissance et os

Conwell LS, Chang AB Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD002010.

Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, Freemont TJ Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000; 118:434–439.

Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1888–1896.

Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 388–396.

Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, Cazenave A, Lawson-Body E, Chedeveigne F, Lenoir. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:951–957.

Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compston JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011; 10(Suppl 2):S16–23.

Jacquot J, Delion M, Gangloff S, Braux J, Velard F. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos Int* 2016; 27(4):1401-12.

Fertilité et suivi gynécologique

McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2011; 32:111-120.

Tsang A, Moriarty C, Towns S. Contraception, communication and counselling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with CF. *Paed Respir Rev* 2010; 11:84-89.

Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paed Respir Rev* 2002; 3:236-240.

Smith H.C. Fertility in men with cystic fibrosis assessment, investigations and management. *Paed Respir Rev* 2010; 11:80-83.

Hubert D, Patrat C, Guibert J, Thiounn N, Bienvenu T, Viot G, Jouannet P, Epelboin S. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. *Human Reprod* 2006; 21:1232-1236.

Popli K, Bourke S, Stewart J. Fertility issues in men with cystic fibrosis: survey of knowledge and opinion of patients. *Fertile Steril* 2009; 91:1297-1298.

Haute Autorité de Santé. Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus. Juin 2013.

Frayman KB, Sawyer SM. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis: a life-course perspective. *Lancet Respir Med* 2015; 3(1):70-86.

Education thérapeutique

Recommandations nationales : HAS, INPES. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques : guide méthodologique [Internet]. Saint-Denis: Haute Autorité de Santé; 2008. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601788/structuration-dun-programme-deducation-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques.

D'Ivernois J-F, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient : approche pédagogique. 4e éd. Paris, Maloine; 2011.

David V, Iguenane J, Ravilly S. L'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose quelles compétences pour le patient ? *Rev Mal Respir* 2007; 24:57-62.

Reach G. Une Théorie du soin: Souci et amour face à la maladie Ed. Broché – 21 mai 2010.

Reach G. Pourquoi se soigne-t-on ? : Enquête sur la rationalité de l'observance. 2ème éd. Lormont : le Bord de l'eau, 2007. pp. 208-222 (coll. Clair & Net).

Les 30 mots de l'éducation thérapeutique du patient. Laboratoire de Pédagogie de la Santé EA 3412 - Université Paris13 Edition 2010.

<http://etp.centre-reference-muco-nantes.fr/index.php/11-referentiels-de-competences/12-referentiels-de-competences>.

Gagnayre R, Marchand C, Pinosa C, Brun MF, Billot D, Iguenane J, *Pédagogie Médicale* 2006; 7:3.

Complications respiratoires

Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, Houdouin V, Leclainche L, Lubrano M, Marteletti O, Pin I, Pouessel G, Rittié JL, Saulnier JP, Schweitzer C, Stremmer N, Thumerelle C, Toutain-Rigolet A, Beydon N; Le Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique (GRAPP).

Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, Houdouin V, Leclainche L, Lubrano M, Marteletti O, Pin I, Pouessel G, Rittié JL, Saulnier JP, Schweitzer C, Stremmer N, Thumerelle C, Toutain-Rigolet A, Beydon N; Le Groupe de recherche sur les avancées en pneumologie pédiatrique (GRAPP). Recommendations for pediatric oxygen therapy in acute and chronic settings: Needs assessment, implementation criteria, prescription practices and follow-up]. *Rev Mal Respir* 2013; 30(10):903-11.

Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 : 802-808.

Flume PA, Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2003 ; 123 : 217-221.

Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines : pulmonary complications : hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 : 298-306.

Chapron A, Zuber B, Kanaan R et al. Prise en charge des complications aiguës sévères chez l'adulte mucoviscidose. *Rev Mal Respir* 2011; 28 : 503-16.

Kioumis I, Zarogoulidis K, Huang H, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J Thorac Dis* 2014; 6(S4):S480-S487.

Moua J, Nussbaum E, Liao E et al. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis : a novel approach. *Ther Adv Respir Dis* 2013; 7(4):217-23.

Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 729–738.

Sheikh H, Tiangcoa N, Harrell C et al. Severe Hypercapnia in Critically Ill Adult Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Med Res*. 2011; 3(5):209-212.

Complications digestives

Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014.

Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, Maudinas R, Michaud L, Mas E. Complications pancréatiques, digestives et hépatiques de la mucoviscidose de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2015;32(6):566-85.

Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, Ecfs. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011;10:S24-8.

Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10:S29-6.

Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014 ; 13 Suppl 1:S23-42.

Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, Maudinas R, Michaud L, Mas E. Complications pancréatiques, digestives et hépatiques de la mucoviscidose de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2015 ; 32(6):566-85.

Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, Ecfs. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10:S24-8.

Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10:S29-6.

Niccum DE, Billings JL, Dunitz JM, Khoruts A. Colonoscopic screening shows increased early incidence and progression of adenomas in cystic fibrosis.. *J Cyst Fibros*. 2016; 15(4):548-53.

Fink AK, Yanik EL, Marshall BC, Wilschanski M, Lynch CF, Austin AA, Copeland G, Safaeian M, Engels EA. Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16(1):91-97.

Prenner S, Levitsky J, Comprehensive Review on Colorectal Cancer and Transplant. *Am J Transplant*. 2017 doi: 10.1111/ajt.14340.

Déshydratation aiguë

Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13 Suppl 1:S23-42.

Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, Maudinas R, Michaud L, Mas E. Complications pancréatiques, digestives et hépatiques de la mucoviscidose de l'adulte. *Rev Mal Respir* 2015; (6):566-85.

Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, Ecfs. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011; 10:S24-8.

Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10:S29-6.

Diabète

Clinical care guidelines for cystic fibrosis related diabetes. A. Moran et al. *Diabetes Care* 2010;33 (12) :2697-2708.

Update on cystic fibrosis diabetes. A. Kelly et al. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2013;12 :318-331.

European Cystic fibrosis Society Standards of Care : best practice guidelines. A.R.Smyth et al. *J. Cyst Fibros* 2014;13 : S22-S42.

Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. A Moran et al. *Pediatric Diabetes* 2014;15 (Suppl. 20): 65-76.

Complications néphrologique, urologique et périnéale

Nankivell G, Caldwell P, Follet J. Urinary incontinence in adolescents females with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Reviews* 2010; 11: 95-99.

Andrieux A, Harambat J, Bui S, Nacka F, Iron A, Llanas B, Fayon M, Renal impairment in children with cystic fibrosis. *J. Cyst Fibros* 2010; 9 : 263-8.

Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1147-52.

Grossesse et mucoviscidose

Registre Français de la Mucoviscidose-Bilan des données 2013. Vaincre la mucoviscidose et Institut national des études démographiques. Paris, avril 2015.

McArdle JR. Pregnancy in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2011; 32:111-120.

Lemonnier L, Cazes MH, Bellis G, Sponga M, Durieu I. Cystic Fibrosis pregnancy in the French patient registry. A 20 year survey. *J Cystic Fibros* 2013; 12(S1): S36.

Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paed Respir Rev* 2002; 3:236-240.

Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124: 1460-1468.

Schechter MS, Quittner AL, Konstan MW et al. Long-term effects of pregnancy and motherhood on disease outcomes of women with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 213-219.

Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:S2-S32.

Thakrar MV, Morley K, Lordan JL, Meachery G, Fisher AJ, Parry G, Corris PA. Pregnancy after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33:593-8.

Tsang A, Moriarty C, Towns S. Contraception, communication and counselling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with CF. *Paed Respir Rev* 2010; 11:84-89.

Smith H.C. Fertility in men with cystic fibrosis assessment, investigations and management. *Paed Respir Rev* 2010; 11:80-83.