Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

MUCOVISCIDOSE

Texte du PNDS

Centre de Référence Mucoviscidose

Octobre 2025

Sommaire

Liste des abréviations **5**

Synthèse à destination du médecin traitant **7**

Texte du PNDS **9**

1. Introduction **9**

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins **10**

3. Diagnostic et évaluation initiale **11**
3.1 Objectifs 11
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 11
3.3 Diagnostic 11
3.4 Annonce du diagnostic et information du patient / des parents 12
3.5 Contenu de l'évaluation initiale 12
3.6 Place de l'étude génétique et du conseil génétique 13

4. Prise en charge thérapeutique **15**
4.1 Objectifs 15
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 15
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre) 16
4.3.1 Modulateurs de CFTR 16
4.3.2 Prise en charge respiratoire 19
4.3.2.1 Kinésithérapie 19
4.3.2.2 Traitements mucolytiques / mucofluidifiants 22
4.3.2.3 Traitement des exacerbations respiratoires 24
4.3.2.4 Traitements des infections respiratoires bactériennes 28
4.3.2.5 Traitement des pathologies respiratoires fongiques 31
4.3.2.6 Traitement des infections à mycobactéries atypiques 32
4.3.2.7 Prévention des infections virales respiratoires 34
4.3.2.8 Autres vaccinations recommandées au cours de la mucoviscidose 34
4.3.2.9 Traitements à visée anti-inflammatoire 35
4.3.3 Maintenir une activité physique à tous les âges de la vie 37
4.3.3.1 Evaluation de la capacité à l'exercice 38
4.3.3.2 Place de l'activité physique adaptée 39
4.3.4 Maintenir un environnement favorable 40
4.3.4.1 Mesures d'hygiène au domicile des patients : 40
4.3.4.2 Qualité de l'air au domicile des patients 41
4.3.5 Suivi de l'état de santé respiratoire des personnes atteints de mucoviscidose 42
4.3.5.1 Surveillance fonctionnelle respiratoire 42
4.3.5.2 Surveillance de la microbiologie des voies aériennes inférieures 44
4.3.5.3 Surveillance radiologique 46
4.3.6 Complications respiratoires aiguës 48
4.3.6.1 Hémoptysie 48
4.3.6.2 Pneumothorax 48
4.3.6.3 Insuffisance respiratoire aiguë 49
4.3.7 Atteinte respiratoire sévère 49
4.3.7.1 Insuffisance respiratoire chronique 49
4.3.7.2 Avant une transplantation pulmonaire 50
4.3.7.3 Après une transplantation pulmonaire 51
4.3.8 Prise en charge nutritionnelle et digestive 52

4.3.8.1 Alimentation du jeune enfant 53
4.3.8.2 Maintenir un bon état nutritionnel et de bonnes habitudes alimentaires tout au long de la vie 55
4.3.8.3 Opothérapie pancréatique 56
4.3.8.4 Surveillance de l'état nutritionnel 57
4.3.9 Accompagnement psychologique des personnes atteintes de mucoviscidose 57
4.4 Rôle de l'aidant 60
4.5 Recours aux associations de patients 61
4.6 Éducation thérapeutique des personnes atteintes de mucoviscidose 62

5. Suivi en l'absence de complications 64
5.1 Objectifs 64
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 64
5.2.1 Structure de l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) 64
5.2.2 Modalité de suivi des personnes atteintes de mucoviscidose 65
5.2.3 Place de la télésanté dans le suivi des personnes atteintes de mucoviscidose 66

6. Complications et situations particulières 67
6.1 Complications fréquentes liées à la mucoviscidose 67
6.1.1 Complications gastro-intestinales 67
6.1.2 Diabète lié à la mucoviscidose 70
6.1.3 Pathologie ORL liée à la mucoviscidose 72
6.1.3.1 Caractéristiques de l'atteinte ORL au cours de la mucoviscidose 72
6.1.3.2 Traitement des atteintes rhinosinusiennes au cours de la mucoviscidose 73
6.1.3.2.1 Traitement médical 73
6.1.3.2.2 Traitement chirurgical 73
6.1.3.2.3 Traitement par les modulateurs de CFTR 74
6.1.4 Atteinte hépato-biliaire liée à la mucoviscidose 74
6.1.5 Maladie osseuse associée à la mucoviscidose 75
6.1.6 Déshydratation aiguë 76
6.1.7 Incontinence urinaire et anale 76
6.1.8 Lithiases rénales 77
6.1.9 Insuffisance rénale 77
6.1.10 Cancer et mucoviscidose 78
6.1.11 Santé cardiovasculaire et mucoviscidose 78
6.2 Fertilité et mucoviscidose 80
6.3 Procréation et grossesse 81

ANNEXES 84
Annexe 1 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique 85
Annexe 2 : Classification des variants du gène *CFTR* 86
Annexe 3 : Liste indicative des variants de CFTR considérés comme répondeurs ou non répondeurs à l'ETI 88
Annexe 4 : Tableau des antibiotiques oraux ou intraveineux utilisables chez les personnes atteintes de mucoviscidose 92
Annexe 5 : Critères de diagnostic d'une ABPA 94
Annexe 6 : Traitement des infections à mycobactéries atypiques 95
Annexe 7 : Définitions et recommandations 98
Annexe 8 : Tableau des interventions des professionnels et autres intervenants 99
Annexe 9 : Place des séjours en centre de réhabilitation respiratoire 100
Annexe 10 : Recommandations pratiques pour le réentraînement à l'effort 101
Annexe 11 : Conseils d'utilisation des désinfectants 102
Annexe 12 : Structure de l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose 103
Annexe 13 : Propositions de fréquence des principales évaluations cliniques et paracliniques au cours du suivi des personnes atteintes de mucoviscidose 104
Annexe 14 : Proposition de fréquence des évaluations cliniques et paracliniques au cours du suivi des patients transplantés pulmonaires 108

Annexe 15 : Critères qualitatifs pour la réalisation de la télémédecine, téléconsultations, télé expertises et suivis médicaux avec outils connectés 110
Annexe 16 : Définition du diabète de la mucoviscidose selon les critères validés par l'American Diabetes Association et la Pediatric Endocrine Society en 2022 111
Annexe 17 : Catégories d'anomalies de la tolérance au glucose décrites sur la base des résultats de l'HGPO 111
Annexe 18 : Modalités de réalisation de l'HGPO 112
Annexe 19 : Mesure continue du glucose (MCG) 112
Annexe 20 : Proposition de suivi au cours des deux premières années de vie des enfants nés de mère traités par modulateurs de CFTR 113
Annexe 21 : Exemple de documents utilisés en Education Thérapeutique du Patient 114
Annexe 22 : Liste des participants 116
Annexe 23 : Coordonnées des centres de référence, de ressources et de compétences et des l'associations de patients 119

Références bibliographiques 122

Liste des abréviations

ABPA	Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique
AGL	Association Grégory Lemarchal
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Activité Physique Adaptée
ARS	Agence Régionale de Santé
ATG	Anomalies de la tolérance glucidique
BEP	Bilan Educatif Partagé
CdT	Centre de Transplantation
CF	Cystic Fibrosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CT	Cholestérol total
CPRE	Cholangio Pancréatographie Rétrograde Endoscopique
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences Mucoviscidose
DM	Diabète de la Mucoviscidose
DMO	Densité Minérale Osseuse
DPI	Diagnostic Pré Implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DXA	Absorptiométrie Biphotonique à rayons X
EAPA	Enseignant en Activités Physiques Adaptées
EBO	Endobrachyoesophage
ECBC	Examen Cytologique et Bactériologique des Crachats
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EFX	Exploration Fonctionnelle d'Exercice
EP	Extrait Pancréatiques
ETI	Elexacaftor – Tezacaftor - Ivacaftor
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FOGD	Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	Lipoprotéines de Haute Densité
HGPO	Hyperglycémie Provoquée Orale
IA	Incontinence Anale
IDEC	Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat Coordinatrice
IMC	Indice de Masse Corporelle
IP	Insuffisance Pancréatique
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
IUE	Incontinence Urinaire d'Effort
IV	Intraveineux
LBA	Lavage Broncho Alvéolaire
LCI	Lung Clearance Index
LDL	Lipoprotéines de basse densité
MAC	Mycobacterium Avium Complexe
MCG	Mesure Continue du Glucose
MNT	Mycobactéries Non Tuberculeuses

MV	Mucoviscidose
NE	Nutrition Entérale
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PA	*Pseudomonas* aeruginosa
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEC	Prise en Charge
PMA	Procréation Médicale Assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PNS	polypose naso-sinusienne
PO	*Per os*
PSA	Antigène Spécifique de la Prostate
PTH	Parathormone
RGO	Reflux Gastro Œsophagien
RP	Radiographie Pulmonaire
SA	*Staphylocoque aureus*
SARM	Staphylocoque aureus Résistant à la Méthicilline
SOID	Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale
SSH	Sérum Salé Hypertonique
TDM	Tomodensitométrie
TIR	Trypsine Immuno Réactive
TM6	Test de Marche de 6 minutes
TP	Transplantation Pulmonaire
VEMS	Volume Expiré Maximum par Seconde
VLM	Vaincre La Mucoviscidose
VNI	Ventilation Non-Invasive
VRS	Virus Respiratoire Syncitial

.

Synthèse à destination du médecin traitant

Présentation de la pathologie et signes évocateurs

La mucoviscidose (« *cystic fibrosis* » en anglais) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.
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 (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) intervenant dans le transport des ions chlorures et bicarbonates au niveau de la membrane cellulaire de nombreux épithélium. Plus de 2100 variants de CFTR ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles le plus fréquent (rencontrée chez environ 83% des malades en France) est le variant F508del.
Sur le plan clinique, la maladie se manifeste par une exocrinopathie multiviscicérale avec une atteinte respiratoire haute et basse, digestive, pancréatique, dont l'expression clinique, la sévérité et l'évolution peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre. La sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic est évoqué chez le nouveau-né dans les suites du dépistage néonatal, sur des signes échographiques anténataux, sur des symptômes tels que iléus méconial, retard d'émission du méconium, ictère persistant. Chez le nourrisson, l'enfant ou l'adulte l'existence de l'un des situations suivantes : bronchopathie chronique, diarrhée chronique, hypotrophie, prolapsus rectal, atteinte hépatobiliaire (stéatose hépatique, cirrhose, lithiase biliaire), polypose nasale, déshydratation, pancréatite aigüe récurrente, hypofertilité masculine est évocatrice de la maladie.
Le diagnostic est établi sur l'étude du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) et le test de la sueur (dosage des chlorures sudoraux).
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 aux centres régionaux de dépistage néonatal agréés par les agences régionales de santé (ARS), en liaison avec un Centre national de coordination du dépistage néonatal. Le dépistage permet de repérer chaque année entre 110 et 160 nourrissons malades.
La prise en charge des patients s'organise dans l'un des 47 centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) répartis sur le territoire (https://muco-cftr.fr/carte-des-centres-mucoviscidose/). L'équipe pluri professionnelle qui y exerce organise le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients en collaboration avec les acteurs libéraux (kinésithérapeutes, infirmières libérales, médecins de soins primaires en autre). Les liens avec les associations de patients sont particulièrement importants à toutes les étapes de la prise en charge de la maladie.
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). Les modulateurs de CFTR permettent de corriger partiellement les transports ioniques épithéliaux dépendants de CFTR, ce qui s'accompagne d'un bénéfice clinique

majeur chez les patients répondeurs (environ 90% des personnes atteintes de mucoviscidose).

La prise en charge de la maladie a été bouleversée par l'arrivée des traitements modulateurs de CFTR dont l'action vise à restaurer les transports ioniques liés à l'activité de la protéine CFTR. Le panel des traitements disponibles s'est considérablement élargi depuis la mise à disposition pour la première fois en 2012 en France sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation du traitement par ivacaftor (Kalydeco®) chez les rares patients français porteurs du variant G551D.

Les bithérapies (ivacaftor + lumacaftor ou Orkambi® ; ivacaftor + tezacaftor ou Symkevi®) puis les trithérapies (ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (ETI) ou Kaftrio/Kalydeco® ou vanzacaftor + tezacaftor + deutivacaftor ou Alyftrek®) ont non seulement permis d'élargir le nombre de patients pouvant bénéficier de ces traitements, mais aussi d'en augmenter l'efficacité, y compris chez des patients sévères.

Rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient

Le médecin traitant, en collaboration avec le CRCM, est indispensable à la prise en charge et au suivi du patient atteint de mucoviscidose tout au long de sa vie. Il doit pouvoir travailler en lien et communiquer facilement avec l'équipe du CRCM.

En tant que médecin, il doit :

- Connaitre les grands principes de la prise en charge de la mucoviscidose ;
- Pouvoir accueillir, à leur demande ou à celle du CRCM, les patients qu'il suit pour une évaluation clinique lorsque surviennent des manifestations aigues respiratoires ou digestives ;
- Être impliquer dans le repérage et la prise en charge des pathologies associées ou non à la mucoviscidose, notamment celles liées au vieillissement (hypertension artérielle, diabète, cancer digestif) ;
- S'assurer du respect du calendrier vaccinal chez l'enfant comme chez l'adulte ;
- Délivrer des messages de prévention générale visant au maintien d'un bon état de santé (consommation d'alcool, de tabac, de stupéfiants, activité physique…) ;
- Savoir orienter les patients nécessitant une prise en charge psychologique, en lien avec l'équipe du CRCM.

Liens utiles

Associations de patients :

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

Filière de santé maladies rares MUCO-CFTR :

- https://muco-cftr.fr/

Portails des maladies rares et des médicaments orphelins :

- https://www.orpha.net/fr

Texte du PNDS

1. Introduction

La mucoviscidose (« cystic fibrosis » en anglais) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive : seuls les sujets ayant hérité de deux variants – l'un provenant du père, l'autre de la mère sont malades.
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 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) intervenant dans le transport des ions chlorures et bicarbonates au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 2100 variants ont été identifiés à ce jour, parmi lesquels le plus fréquent (rencontré chez environ 83% des malades en France) est le variant F508del. Sur le plan clinique, la maladie se manifeste par une exocrinopathie multiviscérale avec notamment une atteinte respiratoire haute et basse, digestive, pancréatique, dont l'expression clinique et la sévérité peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre. La sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.
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 un 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 variants 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 aux centres régionaux de dépistage néonatal agréés par les agences régionales de santé (ARS), en liaison avec un Centre national de coordination du dépistage néonatal. Le dépistage permet de repérer chaque année entre 110 et 160 nourrissons malades. L'algorithme du dépistage fait appel au dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive (TIR) et à la recherche des variants *CFTR* les plus fréquents (29 variants recherchés). 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 mentionnée 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 prise en charge des patients s'organise dans l'un des 47 centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) répartis sur le territoire (https://muco-cftr.fr/). L'équipe pluri professionnelle qui y exerce organise le diagnostic, la prise en charge et le

suivi des patients en collaboration avec les acteurs libéraux (kinésithérapeutes, infirmières libérales, médecins de soins primaires entre autres). Les liens avec les associations de patients sont particulièrement importants à toutes les étapes de la prise en charge de la maladie.
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). Les modulateurs de CFTR permettent de corriger partiellement les transports ioniques épithéliaux dépendants de CFTR, ce qui s'accompagne d'un bénéfice clinique majeur chez les patients répondeurs (environ 90% des patients mucoviscidosiques). La transplantation pulmonaire est le traitement de dernier recours en situation d'insuffisance respiratoire grave non améliorée par les autres thérapeutiques (incluant les modulateurs de CFTR). D'autres greffes d'organe (notamment foie, rein, pancréas) peuvent s'avérer nécessaires selon les patients. 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'expliciter 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 pharmaceutiques, produits de santé 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 en 2025. 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la Filière MUCO-CFTR (http://www. https://muco-cftr.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.
- Permettre l'ouverture des droits.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge initiales sont effectués dans un centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (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 coordinateur, infirmier de pratiques avancées, diététicien, psychologue, assistante social, secrétaire, généticien clinicien ; enseignant en activité physique adaptée ;
- d'autres professionnels de santé hospitaliers impliqués dans le suivi clinique ainsi que le microbiologiste référent, conseiller (conseillère) en génétique, …
- 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 infirmier libéral s'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 que 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 aiguë récurrente, hypofertilité masculine.

Le diagnostic est établi sur l'étude du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) et le test de la sueur (*cf*. arbre décisionnel en Annexe 1 et classification des variants en Annexe 2).

Il est confirmé dans les formes typiques par l'identification de 2 variants associés à la mucoviscidose du gène *CFTR*, chacun étant hérité d'un parent[1] et d'une concentration sudorale de chlorures (test de la sueur) ≥ 60 mmol/L.

Dans certaines situations, il est difficile d'établir un diagnostic formel de mucoviscidose, par exemple :
- test de la sueur entre 30 et 59 mmol/L et au plus un seul variant du gène *CFTR* associé à la mucoviscidose ;
- test de la sueur inférieur à 60 mmol/L et mise en évidence de 2 variants du gène *CFTR,* dont au moins un est de pathogénicité indéterminée.

Les variants suivants sont connus pour être associés fréquemment à des tests sudoraux normaux (< 30 mmol/L) ou intermédiaires (30-59 mmol/L) : A455E ; R117H ; 3849 + 10kbC>T ; G551S ; D1152H.

On peut alors rechercher d'autres signes de dysfonction de la protéine CFTR comme des atteintes cliniques évocatrices, en particulier une baisse de l'élastase fécale ou une absence bilatérale des canaux déférents ; et des anomalies de tests fonctionnels épithéliaux visant à explorer le transport ionique transépithélial dépendant de CFTR avec d'autres techniques et souvent dans d'autres tissus que ceux étudiés avec le test de la sueur : mesure de la différence de potentiel nasal, mesure de l'évaporation de la sueur après stimulation bêta-adrénergique, mesure du courant de court-circuit sur biopsie rectale. Il s'agit de techniques très spécialisées, délicates et réalisées dans très peu de laboratoires sur le territoire national.

3.4 Annonce du diagnostic et information du patient / des parents

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

3.5 Contenu de l'évaluation initiale

L'évaluation initiale 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.

[1] Le diagnostic sera définitivement confirmé après identification des variants sur chaque allèle parental.

Elle s'intéresse à :

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

Les examens complémentaires sont décrits dans l'Annexe 13 . 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 :

- Les principes de la prise en charge sont expliqués ;
- Le traitement de fond est expliqué et débuté ;
- Un soutien psychologique est systématiquement proposé ;
- La demande de prise en charge à 100 % (ALD18 : mucoviscidose) pour l'exonération du ticket modérateur et l'information sur les droits sociaux sont réalisées ;
- Une consultation de conseil génétique est proposée aux parents, au patient et à sa famille ;
- Les professionnels libéraux impliqués dans la PEC sont contactés ;
- L'éducation thérapeutique est proposée.

3.6 Place de l'étude génétique et du conseil génétique

L'étude du gène *CFTR* chez un patient permet de :
- confirmer un diagnostic ;
- apporter des éléments de pronostic pour une prise en charge adaptée ;
- envisager un traitement pharmacologique adapté en fonction des variants portés ;
- proposer un conseil génétique aux parents, au patient et à sa famille.

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

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 un couple comprenant un patient d'avoir un enfant atteint. Malgré les progrès thérapeutiques récents liés en particulier à l'apparition des modulateurs de CFTR, le diagnostic prénatal ou préimplantatoire reste d'actualité en 2025 car la mucoviscidose reste une pathologie potentiellement grave sans traitement curatif. Il doit également s'assurer que l'information sur les nouvelles possibilités thérapeutiques a été donnée et, si besoin, adresser les parents ou le couple à un médecin de CRCM pour une information complète.

Le conseil génétique doit informer les patients, les parents d'un patient mineur et toute personne majeure porteuse d'au moins un variant associé 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'un variant associé à la mucoviscidose et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque (Décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, qui actualise les dispositions relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle en cas de diagnostic d'une anomalie génétique et précise le contenu des règles de bonnes pratiques applicables à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne). En particulier, si une personne ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner.
Lorsqu'un variant identifié 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 mineur.

L'analyse génétique est 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 variants identifiés doit être faite dès que possible. Elle est indispensable pour :
- confirmer un statut d'homozygote pour un variant ou d'hétérozygote composite pour deux variants, et ainsi le diagnostic de mucoviscidose ;
- discuter des options pour un prochain projet parental, incluant le diagnostic prénatal ou préimplantatoire ;
- cibler le conseil et l'étude génétique chez les autres membres de la famille, majeurs asymptomatiques.

L'étude génétique est également proposée aux conjoints de patients et de porteurs sains (personnes non malades porteuses d'une mutation du gène *CFTR*), dans la perspective d'un projet parental. Seuls les variants du gène *CFTR* associés à la mucoviscidose ou à un large spectre phénotypique (mucoviscidose ou affections liées à CFTR) seront pris en compte pour la discussion d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire et d'une interruption médicale de grossesse.

Un test de la sueur doit être proposé chez les frères et sœurs mineurs asymptomatiques d'un patient atteint de mucoviscidose. 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 du variant c.3718-2477C>T (3849+10kbC>T) ou d'un autre variant associé à la mucoviscidose ou à un large spectre phénotypique (mucoviscidose ou affections liées à CFTR) et rapportée pour induire un test de la sueur faussement négatif. D'autres variants impliqués dans un large spectre phénotypique ou dans les affections liées à CFTR (AL-CFTR) peuvent également induire un test de la sueur négatif.
Lorsqu'un nouveau-né est déclaré hétérozygote sain (non atteint de mucoviscidose) à la suite du dépistage néonatal de la mucoviscidose, une recherche du variant identifié chez l'enfant est proposé chez les parents afin d'identifier le(s) parent(s) porteur(s). La recherche

au minimum de variants les plus fréquents du gène *CFTR* est effectuée chez les parents non porteurs, en tenant compte de leurs origines ethno-géographiques.

Toute prescription d'une 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.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

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

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) regroupent l'ensemble des compétences multidisciplinaires et multi professionnelles nécessaires à la prise en charge globale des patients tout au long de leur parcours de soins médicaux et psychosociaux.
Le CRCM a pour rôle de coordonner les soins entre l'hôpital et la ville. Cette équipe implique la participation de professionnels que l'on peut hiérarchiser en différents niveaux décrits dans le chapitre 6.2.1.

Outre l'équipe pluridisciplinaire spécialisée du CRCM décrite dans le chapitre 3.2 « évaluation initiale », d'autres professionnels peuvent être impliqués dans la prise en charge des patients :

- des médecins spécialistes, en particulier : ORL, gastro-entérologue, hépatologue, diabétologue, endocrinologue, rhumatologue, néphrologue, cardiologue, spécialiste de la médecine 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) incluant les pharmaciens hospitaliers ;
- des professionnels libéraux et/ou de proximité, travaillant en coordination avec le CRCM :
    - médecin généraliste et/ou pédiatre ;
    - infirmier : il intervient en coordination avec le CRCM pour la gestion des soins à domicile (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 régulier (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 ;
    - 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 protection maternelle et infantile, médecin scolaire.

Peuvent également intervenir :

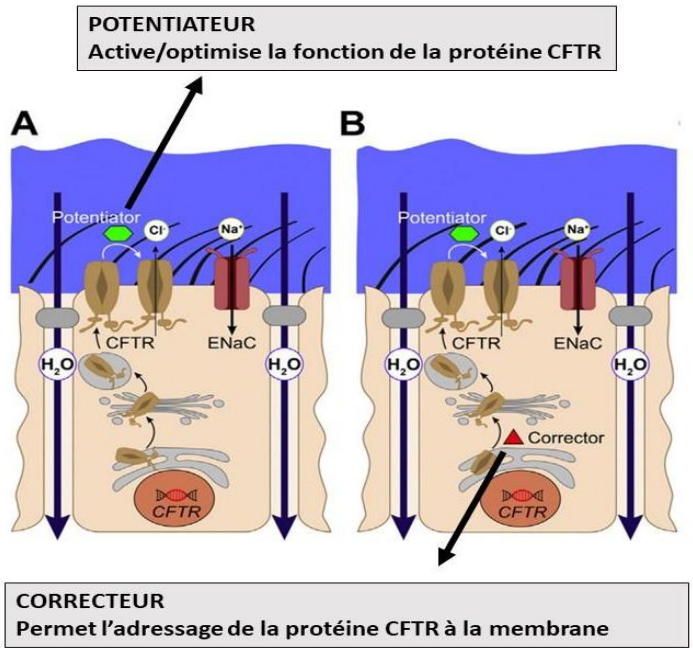
- structure d'hospitalisation à domicile (HAD) et de centre de soins de suite ou de réadaptation ;
- organismes prestataires de services à domicile.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.3.1 Modulateurs de CFTR

La prise en charge de la maladie a été bouleversée par l'arrivée des traitements modulateurs de CFTR dont l'action vise à restaurer les transports ioniques liés à l'activité de la protéine CFTR. Le panel des traitements disponibles s'est considérablement élargi depuis la mise à disposition pour la première fois en 2012 en France sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation du traitement par ivacaftor (Kalydeco®) chez les rares patients français porteurs du variant G551D.

Figure1.



Reproduced from Gentzsch M, Mall MA. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. Chest. 2018;154:383–93)

On distingue schématiquement les molécules potentiatrices (ivacaftor et deutivacaftor) qui optimisent l'activité de la protéine CFTR déjà présente au pôle apical des cellules épithéliales des molécules correctrices (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor et vanzacaftor) qui permettent l'expression de la protéine au pôle apical (Figure 1).

Les bithérapies (ivacaftor + lumacaftor ou Orkambi® ; ivacaftor + tezacaftor ou Symkevi®) puis les trithérapies (ivacaftor + tezacaftor+ elexacaftor (ETI) ou Kaftrio/Kalydeco® ou vanzacaftor + tezacaftor + deutivacaftor ou Alyftrek®) ont non seulement permis d'élargir le nombre de patients pouvant bénéficier de ces traitements, mais aussi d'en augmenter l'efficacité, y compris chez des patients sévères.

En juillet 2025, 4 modulateurs de CFTR sont commercialisés en France, dont les indications diffèrent en fonction de l'âge et du génotype des patients (tableau 1 ci-dessous). Une autre combinaison a obtenu l'autorisation de mise sur le marché Européen : l'association Vanzacaftor-Elexacaftor-Deutivacaftor (Alyftrek®), qui est destiné aux enfants dès l'âge de 6 ans et aux adultes mucoviscidosiques, porteurs d'au moins un variant n'appartenant pas à la classe I (absence de protéine CFTR).

L'efficacité du Kaftrio/Kalydeco® a été initialement montrée sur des essais cliniques de phase 3 chez des patients mucoviscidosiques ayant au moins un variant F508del, ce qui représente 83% des patients français). Une liste établie par l'agence américaine du médicament (*U.S. Food and Drug Administration*) avait proposé 177 variants répondeurs à l'ETI sur la base de données précliniques obtenues *in vitro* dans des modèles de cultures cellulaires.

Grâce à un Cadre de Prescription Compassionnelle français d'administration de l'ETI à toutes les personnes atteintes de mucoviscidose à l'exception de ceux porteurs de deux variants de *CFTR* ne permettant pas de production de la protéine CFTR, il s'est avéré que de

nombreux variants (certains n'appartenant pas à la liste de la Food and Drug Administration) étaient associés à un bénéfice clinique majeur lors du traitement par ETI (Annexe 3).

Ces données, couplées à celle obtenues sur les cellules FRT (Fischer Rat Thyroid) et à un essai clinique portant sur des patients ayant au moins 1 variant rare parmi une liste de 18 variants ont conduit l'Agence Européenne du Médicament à étendre l'indication de l'ETI en avril 2025 à tous les patients de 2 ans et plus ayant au moins un variant de *CFTR* qui n'est pas de Classe I. A noter néanmoins que certains variants de Classe II (blocage de maturation de la protéine CFTR : par exemple I507del et L227R) sont non répondeurs à l'ETI.

Tableau 1 : Liste des modulateurs de CFTR ayant obtenu l'autorisation de mise de marché (AMM) Européen en juillet 2025

Nom commercial	Dénomination commune internationale	Age inférieur	Génotype
Kalydeco®	Ivacaftor	Dès 1 mois	*Au moins un des variants suivants : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R*
Orkambi®	Lumacaftor-ivacaftor	Dès 12 mois	*F508del/ F508del*
Symkevi-Kalydeco®	Tezacaftor-ivacaftor	Dès 6 ans	*F508del/ F508del* *F508del/ et* porteurs de l'un des variants suivants : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T
Kaftrio-Kalydeco®	Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor	Dès 2 ans (AMM)	Au moins un variant *n'appartenant pas à la classe I (*Annexe 3 *)*
Alyftrek®	Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor	Dès 6 ans (AMM Européenne)	Au moins un variant *n'appartenant pas à la classe I (*Annexe 3 *)*

Dans certaines situations cliniques critiques de par leur sévérité ou leur précocité d'apparition (c'est-à-dire avant d'avoir atteint l'âge limite inférieur permettant l'accès à un modulateur), des discussions peuvent être initiées avec les caisses primaires d'assurance maladie sous couvert d'un accord du site coordonnateur du centre de référence de la mucoviscidose et d'une validation de l'indication par une réunion de concertation pluridisciplinaire.

La possibilité de thérapie fœtale par ETI administrée aux mères de fœtus atteints de mucoviscidose (dans le cas d'un diagnostic anténatal) et dont le génotype est connu pour être répondeur à la trithérapie, peut être discutée et proposée, notamment en cas d'iléus méconial. Administré à la mère en fin de grossesse, plusieurs cas de résolution de l'iléus

méconial ont pu être observés. Dans ces cas, l'accord du site coordonnateur du centre de référence maladies rares mucoviscidose et une validation de l'indication par une réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable avant la demande à la caisse primaire d'assurance maladie.

Le recours au dosage des modulateurs de CFTR peut être nécessaire dans certaines situations cliniques (survenue d'effets indésirables, monitoring des interactions médicamenteuses, …)

4.3.2 Prise en charge respiratoire

4.3.2.1 Kinésithérapie

La kinésithérapie est une thérapeutique majeure dès le diagnostic et tout au long de la prise en charge des personnes atteintes de mucoviscidose, avec ou sans traitement modulateur de CFTR. Elle répond à plusieurs objectifs : évaluer, soigner, éduquer et accompagner le patient mais aussi prévenir et anticiper les conséquences de la maladie. Le kinésithérapeute formé au suivi des personnes atteintes de mucoviscidose accompagnera les patients et leurs proches en cherchant à les rendre acteurs de leurs soins et les autonomiser. Des formations encadrées par des kinésithérapeutes experts peuvent être proposées aux parents / patients majeurs, grâce au soutien de Vaincre la mucoviscidose.

La fréquence des séances doit être régulière afin de suivre l'état du patient, s'y adapter, et maintenir la motivation et l'observance de celui-ci. Selon l'état de santé du patient, celles-ci peuvent être pluri-quotidiennes ou plus espacées. Le contenu des séances sera variable selon l'état et les besoins du patient évalués par un Diagnostic Masso-Kinésithérapique.

<u>Domaines d'actions des kinésithérapeutes</u> :

La kinésithérapie dans la mucoviscidose exploite différents champs de compétence du kinésithérapeute comme :

- L'activité physique
- La réhabilitation respiratoire
- Le désencombrement et les techniques d'optimisation de la ventilation
- La prise en charge des voies aériennes supérieures
- L'entretien du système musculo-squelettique
- L'antalgie, le bien-être (les troubles digestifs fonctionnels dans certains cas)
- La prise en charge des fuites urinaires et/ou fécales
- L'éducation thérapeutique
- Les prises en charge autour de la grossesse ou la périnéologie selon les étapes de vie du patient

Ces différents objectifs sont interdépendants, la prise en charge d'un système bénéficiant à un autre. La prise en charge doit donc être globale, personnalisée et réévaluée selon les besoins et les objectifs déterminés avec le patient et le CRCM.

Organisation ville-hôpital de la kinésithérapie

Le kinésithérapeute est un acteur important du lien ville-hôpital. En effet, les patients sont vus à la fois en ville par le kinésithérapeute libéral et au sein de l'équipe pluridisciplinaire par le kinésithérapeute coordinateur du CRCM.

Rôle et missions du kinésithérapeute coordinateur du CRCM

Les kinésithérapeutes de coordination des CRCM ont des missions spécifiques, notamment en lien et en complémentarité avec les kinésithérapeutes libéraux :

- Assurer l'évaluation et le suivi des patients (troubles ventilatoires, encombrement, troubles fonctionnels, orthopédiques, observance des soins, mode de vie, etc…)
- Orienter les objectifs thérapeutiques et le choix des techniques en collaboration avec le patient et son kinésithérapeute libéral
- Prendre en charge les patients en hospitalisation, selon les organisations de chaque centre
- Développer et mettre en œuvre l'éducation thérapeutique (ETP)
- Accompagner le patient et sa famille dans l'apprentissage de savoir-faire et savoir-être en lien avec les soins dans la mucoviscidose (auto-drainage, techniques d'inhalation, EFR, postures et étirements, activité physique etc…)
- Développer des liens avec les confrères et consœurs libéraux en développant le réseau ville-hôpital. Ceci en s'assurant du retour des consultations au CRCM, en participant à des actions d'information et de formation et en accompagnant au besoin les collègues libéraux pour développer leurs compétences
- Coordonner et communiquer sur le suivi des patients lorsqu'ils changent de région ou passent par d'autres structures
- Participer à l'enseignement et à la recherche dans le domaine de la mucoviscidose
- Maintenir ses connaissances à jour en participant à des évènements, groupes de travail ou autres manifestations nationales et internationales autour de la prise en charge de la mucoviscidose

Rôle et missions du kinésithérapeute libéral

L'essentiel des soins de kinésithérapie est réalisé en ville avec un kinésithérapeute libéral ou en autonomie par le patient lui-même. L'organisation, guidée par le CRCM, reste à la discrétion du kinésithérapeute et du patient en tenant compte de l'état de santé de celui-ci, de ses besoins évalués, de son quotidien et de sa famille. La prise en charge peut donc aller d'un suivi régulier pour évaluer le patient, le conseiller sur des exercices en autonomie, à une prise en charge pluriquotidienne en cas de besoin (patients sévères ou en exacerbation). La continuité des soins doit être assurée telle que définie dans le code de déontologie de la profession. Ainsi, plusieurs kinésithérapeutes peuvent partager la prise en charge d'un patient sur un même secteur ou lors de déplacements du patient. Ceci permettant d'assurer les différentes missions du kinésithérapeute en libéral :

- Assurer l'évaluation et le suivi des patients (troubles ventilatoires, encombrement, troubles fonctionnels et orthopédiques, observance des soins, mode de vie, etc…)

- Mettre en œuvre les objectifs thérapeutiques et les techniques adaptées en collaboration avec le patient et le CRCM
- Accompagner le patient dans la gestion de ses traitements du quotidien, notamment les traitements inhalés
- Organiser le suivi du patient avec le CRCM ou les professionnels locaux si nécessaire
- Faire un retour régulier du suivi du patient au CRCM et participer à l'activité de réseau s'il le souhaite
- Accompagner le patient vers une activité physique régulière en dehors des séances de kinésithérapie
- Maintenir ses connaissances à jour en participant à des évènements locaux nationaux ou internationaux sur la mucoviscidose

Le désencombrement et les techniques de ventilation

La kinésithérapie à visée respiratoire inclut un large champ de moyens et techniques visant à optimiser le fonctionnement de tout l'appareil respiratoire. D'abord optimiser la mécanique externe via les postures, étirements, renforcements, exercices de mobilité ou encore de travail abdomino-diaphragmatique. Ceux-ci permettant d'optimiser la mobilité musculo-squelettique ainsi que celle du diaphragme. Mais aussi optimiser la mécanique ventilatoire interne c'est-à-dire les poumons en eux-mêmes par des exercices de ventilation et de désencombrement visant une ventilation de qualité et un recrutement des différents territoires pulmonaires. Ce travail peut être autant préventif que curatif.
Les techniques obsolètes comme le drainage postural, les vibrations extra-thoraciques, les percussions ou encore les techniques forcées sont à proscrire par manque de preuves d'efficacité et leurs potentielles actions délétères (entretiens de l'inflammation, provoquant une toux non productive).
Le choix des techniques appartient au kinésithérapeute en respectant les dernières données de la littérature et les préférences du patient. Ainsi, les techniques principalement utilisées concernent les modulations de volumes et de débits à visée de recrutement et de désencombrement. Il s'agit également d'apprendre au patient à contrôler et optimiser l'efficacité de sa toux. Les techniques instrumentales, selon leur objectif, ont également pleinement leur place dans la prise en charge des patients, comme les dispositifs d'aide au drainage bronchique et à l'expectoration tel que les systèmes PEP (Pression Expiratoire Positive) ou autres appareils de spirométrie incitative (notamment dans l'optimisation de la prise des aérosols).

Hygiène lors des séances

Des mesures d'hygiène minimum doivent être mises en place pour protéger le patient : port du masque chirurgical, blouse ou sur-blouse et désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique pour le kinésithérapeute.
Ces mesures peuvent être renforcées au cas par cas selon le statut bactériologique du patient et les recommandations du CRCM.

4.3.2.2 Traitements mucolytiques / mucofluidifiants

L'amélioration de la clairance muco-ciliaire est un axe prioritaire de la prise en charge respiratoire des patients, en complément de la kinésithérapie respiratoire, de l'activité physique et du bon état nutritionnel. Ces traitements reposent soit sur des mucolytiques soit sur des mucofluidifiants, les deux pouvant être associés sans compétition ou majoration du risque d'évènements indésirables.

Hydratation *per os*

Une bonne hydratation quotidienne est habituellement recommandée à visée de fluidification du mucus. Les études sur l'efficacité de cette recommandation sont très anciennes et discutées. Néanmoins, en pratique clinique, une bonne hydratation semble faciliter le drainage et l'expectoration.

L'usage des mucolytiques dans la mucoviscidose

Le seul mucolytique dont l'efficacité en mucoviscidose a été démontrée est la dornase alfa (peut etre proposé hors AMM). Il s'agit d'une désoxyribonucléase recombinante humaine, qui hydrolyse l'ADN extracellulaire. Ainsi, elle diminue l'élasticité des expectorations et diminue la viscosité du mucus ce qui va permettre de fluidifier les sécrétions bronchiques.
De nombreux essais cliniques ont démontré depuis l'étude princeps de 1994 les effets positifs de l'utilisation de la dornase alfa en particulier sur la vitesse de déclin du VEMS et le nombre d'exacerbations pulmonaires. Par la suite, les études observationnelles ont permis de confirmer ces résultats sur de larges cohortes nord-américaines et européennes. Une revue Cochrane récente et large des études disponibles a conclu à l'amélioration de la fonction respiratoire chez les personnes atteintes de mucoviscidose traités par dornase alfa et une diminution du nombre d'exacerbations dès lors que le traitement est poursuivi au-delà de 6 mois. Néanmoins, ces effets positifs disparaîtraient rapidement à l'arrêt du traitement.
Au regard de ces résultats, les recommandations américaines de 2013 et les recommandations européennes de 2018 confortent la prescription de dornase alfa chez tout patient âgé de 6 ans et plus, avec un bénéfice meilleur attendu dans les atteintes modérées à sévères. En France, la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé dans son dernier avis de septembre 2015 a confirmé une indication chez tout patient atteint de mucoviscidose âgé de plus de 5 ans avec une capacité vitale forcée supérieure ou égale à 40%, avec un service médical rendu jugé modéré.
L'utilisation de la dornase alfa hors AMM, pour des patients avec une atteinte respiratoire sévère et/ou des patients âgés de moins de 6 ans, peut également être envisagée soutenue par la démonstration d'effets positifs retrouvés sur la fonction respiratoire, le nombre d'exacerbations et la bonne tolérance du produit dans ces populations.
Son utilisation nécessite l'usage d'un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant exclusivement, les nébuliseurs ultrasoniques ne sont en effet pas compatibles car ils dégradent le produit. La nébulisation peut être réalisée à tout moment de la journée, l'intérêt de la réaliser avant ou après la séance de kinésithérapie n'a pas été démontrée.

Concernant les autres mucolytiques étudiés, tels que la N-acétyl-cystéine inhalée à 2%, 20%, ou par voie orale, leur efficacité sur la fonction respiratoire et la fréquence des exacerbations respiratoire n'a pu être démontrée.

L'usage des mucofluidifiants en mucoviscidose

L'usage des mucofluidifiants vise à restaurer un équilibre hydro-sodé plus efficient à la surface du mucus épithélial, afin de participer à l'amélioration de la clairance muco-ciliaire.
Le mucofluidifiant le plus utilisé en mucoviscidose est le sérum salé hypertonique, avec diverses concentrations étudiées. Dans les recommandations révisées en 2013, la Cystic Fibrosis Foundation recommande l'usage régulier de nébulisations de sérum salé hypertonique pour les patients âgés de 6 ans et plus afin d'améliorer la fonction respiratoire et le nombre d'exacerbations avec un niveau de preuve et de bénéfice évalué comme « modéré » (recommandation de grade B). Néanmoins, une revue Cochrane de la littérature en 2018, revisitée en 2023, ne rapporte pas d'amélioration significative de la fonction respiratoire avec l'usage de sérum salé hypertonique (SSH), quelle que soit sa concentration (3% ou plus, 7% au maximum). Elle conclut également à l'absence d'efficacité démontrée sur la fréquence des exacerbations respiratoires. Par ailleurs, les études retrouvent une moindre efficacité du SSH en comparaison avec la dornase alfa. Dès lors, leur utilisation apparaît surtout justifiée en complément des mucolytiques ou si ceux-ci ne sont pas accessibles, comme le proposent les recommandations anglo-saxonnes du NICE en 2017. Il est également admis que les nébulisations de SSH améliorent la fonction respiratoire au moment des exacerbations lorsqu'elles viennent renforcer la kinésithérapie.
L'utilisation de sérum salé isotonique n'est pas recommandée.
Le mannitol en poudre sèche inhalée a été proposé seul ou en association à la dornase alfa. Ce traitement pourrait améliorer la fonction respiratoire dans des études effectuées chez des patients sans modulateurs de CFTR mais ne semble pas avoir d'effets sur la fréquence des exacerbations. Ce traitement, non admis au remboursement, n'est en général pas utilisé en France.

Place des thérapies mucoactives à l'ère des modulateurs de CFTR

Les traitements nébulisés représentent une lourde part dans le fardeau de soins des patients et leur utilisation régulière quotidienne est aujourd'hui questionnée pour les patients bénéficiant des traitements modulateurs de CFTR. Leurs coûts sont également non-négligeables. SIMPLIFY, la première étude comparant la fonction respiratoire des patients sous ETI poursuivant ou interrompant l'usage de la dornase alfa d'une part, celui du SSH d'autre part, n'a objectivé aucune différence dans l'ensemble des groupes, suggérant que l'arrêt des traitements mucolytiques et mucofluidifiants ne compromet pas l'amélioration respiratoire obtenue sous ETI. Néanmoins, cette étude était menée sur une courte période de 6 semaines, et les patients inclus avaient une fonction respiratoire conservée (VEMS moyen de 97%). L'effet de cette interruption des traitements mucoactifs sur la fréquence des exacerbations n'était pas analysé. Deux nouvelles études, sur 52 semaines, sont actuellement en cours, CF STORM et HERO-2, afin de vérifier ces résultats. Dans l'attente de ces résultats, il semble judicieux de ne pas arrêter trop rapidement ces traitements mucoactifs chez les patients sous ETI avec une atteinte respiratoire sévère ou une fréquence élevée d'exacerbations respiratoires. Pour les autres, afin de limiter la charge des soins, il paraît envisageable de proposer une période d'essai d'arrêt des traitements

mucolytiques/mucofluidifiants à un moment où le patient est bien stabilisé avec un VEMS stable, avec la possibilité de reprendre les traitements si les symptômes progressent.
L'utilisation quotidienne des traitements mucoactifs reste par ailleurs recommandée chez les patients non traités par les modulateurs de CFTR.

4.3.2.3 Traitement des exacerbations respiratoires

Les exacerbations respiratoires sont des épisodes d'augmentation des symptômes ponctuant les périodes (apparemment) stables. Il s'agit de dégradations cliniques de la maladie respiratoire chronique, sans consensus validé quant à leur définition mais globalement définies par une aggravation aiguë de la symptomatologie respiratoire et/ou générale et/ou une dégradation de la fonction respiratoire avec perte de 10% du VEMS.
Elles altèrent la qualité de vie, sont une cause de progression de la maladie bronchique par dégradation non réversible du VEMS et d'une mortalité plus précoce. Leur fréquence est diminuée par l'azithromycine au long cours, la dornase alfa et le sérum salé hypertonique, l'antibiothérapie inhalée chez les patients colonisés chroniques par *P.aeruginosa* et par les traitements modulateurs du CFTR.
Une évaluation clinique du patient est recommandée, idéalement au CRCM mais cela n'est pas toujours possible (patients habitant loin). Dans ce cas, une évaluation téléphonique peut suffire. Le patient peut également être orienté vers son médecin traitant.
Faute de consensus pour la définition, les exacerbations correspondent à un ensemble de critères qui ont été proposés lors de la mise en place de protocoles d'essais thérapeutiques.
Critères diagnostiques :

- <u>Cliniques :</u>

- Sur le plan respiratoire : 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 : asthénie, perte d'appétit, ou perte pondérale ;
- L'arrivée des modulateurs du CFTR rend plus complexe le diagnostic, avec des tableaux moins bruyants ou au contraire pseudo-pneumoniques, chez des patients moins sécrétants, justifiant la vigilance clinique et la poursuite d'un suivi régulier.

L'apyrexie, très fréquente, ne doit pas remettre en cause ni retarder le diagnostic d'exacerbation.

- <u>Paracliniques</u> :

- 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 (radiographie thoracique ou imagerie tomodensitométrique).

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

Les étiologies sont souvent multifactorielles :

- Infections bronchiques :
    - Bactériennes dominées par la chronicité de *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* (SA) ou *Burkholderia cepacia ;*
    - Secondaires à une infection virale, notamment lors des épidémies (importance de la prévention vaccinale - cf chapitre 4.3.2.7) ;

Les infections respiratoires à mycobactéries atypiques et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique peuvent entraîner des aggravations respiratoires souvent subaiguës mais peuvent constituer un diagnostic différentiel des exacerbations respiratoires.

- une exposition à des polluants (intérieurs, extérieurs, tabagisme passif ou actif, allergènes) ;
- la non observance aux traitements ;
- un mauvais équilibre d'un diabète ;
- des épisodes d'hémoptysie ou bien de pneumothorax peuvent conduire à des exacerbations respiratoires.

- <u>Outils d'évaluation</u> :

- Les mesures anthropométriques (poids, taille, IMC) et l'examen clinique
- La SpO2
- L'examen cytobactériologique de l'expectoration : Réalisé en routine sur des expectorations spontanées lors du suivi des patients, de plus en plus remplacé par des expectorations induites chez les patients expectorant moins car recevant des traitements par les modulateurs de CFTR. Un prélèvement virologique des voies aériennes supérieures peut également être indiqué. La prise en charge des exacerbations ne doit pas être retardée par la réalisation préalable d'un ECBC.
La fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire et aspiration bronchique pour la recherche des pathogènes dont les mycobactéries en cas d'aggravation clinique ou scanographique peut être indiquée.
- Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) : le paramètre validé est le VEMS
- Imagerie : la radiographie thoracique de face n'est pas indispensable. Si indiquée, elle peut être suffisante mais parfois complétée par un scanner thoracique (en basse dose ou en ultra-basse dose). La place de l'imagerie par résonance magnétique (non irradiante) est en cours d'évaluation mais n'est pas de pratique courante.
- Les paramètres sanguins inflammatoires ont peu d'intérêt.

Conséquences des exacerbations respiratoires :

- Un impact négatif sur la survie : la répétition des exacerbations nécessitant un traitement antibiotique intraveineux et/ou une hospitalisation augmente le risque de décès ou de greffe dans les 3 années qui suivent ;

- Une dégradation de la fonction respiratoire : 1 patient sur 4 ne récupère pas sa fonction respiratoire de base à l'issue d'une exacerbation ;
- Un impact négatif sur la qualité de vie ;
- Un recours important au système de soins et une augmentation des coûts de santé.

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 les équipes soignantes de proximité dont le médecin traitant et le kinésithérapeute, d'où la nécessité d'une collaboration ;
- Par l'équipe soignante du CRCM (médecins, infirmières, kinésithérapeutes de CRCM) lors des visites de suivi programmées.

La prise en charge thérapeutique est multifactorielle et multidisciplinaire :

Le diagnostic précoce des exacerbations respiratoires et leur prise en charge sont démontrés efficaces et sont un des facteurs majeurs du progrès de la prise en charge de cette maladie avec la prise en charge nutritionnelle et l'accès aux modulateurs de CFTR.

Les traitements non antibiotiques : repos (arrêt de travail ou interruption scolaire), intensification du drainage bronchique, renutrition, contrôle d'un diabète, oxygénothérapie et parfois ventilation non invasive, réhydratation et fluidifiants (dornase alfa ou sérum salé hypertonique à 3 à 7%), peuvent être associés à l'antibiothérapie.
Les traitements symptomatiques de la fièvre et/ou de la douleur seront mis en place lorsque nécessaire. En cas d'exacerbation des manifestations chez des patients souffrant de pathologies ORL (polypose rhino sinusienne notamment), l'utilisation de corticoïdes oraux (en cure courte) ou locaux pourra être nécessaire.

La priorité est à l'antibiothérapie probabiliste rapide adaptée aux précédentes données microbiologiques disponibles (analyses des sécrétions bronchiques et antibiogrammes). Cette antibiothérapie sera le plus souvent par voie orale (en présence de *Staphylococcus aureus [SA] ou d'Haemophilus influenzae*) ou intraveineuse (si *Pseudomonas aeruginosa [PA]*, *Burkolderia cepacia*).

Certaines bactéries émergentes *(Achromobacter sp, Stenotrophomonas maltophila, S. aureus résistant à la méthicilline* [SARM]) peuvent poser des problèmes, ainsi que le caractère polymicrobien et l'émergence de résistances bactériennes pour certaines espèces, notamment chez des patients plus âgés. Ces infections polymicrobiennes favorisent la résistance bactérienne, la non-réponse à l'antibiothérapie antimicrobienne et pourraient aggraver le pronostic.

L'antibiothérapie doit tenir compte des bactéries isolées. Comme l'ont démontré plusieurs études, il n'y a pas de corrélation antibiogramme-efficacité clinique en cas d'exacerbation à *P. aeruginosa,* et les résultats de l'antibiogramme ne prédisent pas la réponse thérapeutique ; l'interprétation des résultats de l'antibiogramme est complexe

(compartimentalisation de l'infection, prélèvements non représentatifs de la totalité des germes présents, impact du biofilm, profils de sensibilités variables pour une même souche).

Le choix de l'antibiothérapie doit aussi tenir compte de la tolérance et de potentiels antécédents allergiques, contre indiquant certaines molécules (Annexe 4).
Les posologies d'antibiotiques sont le plus souvent supérieures à celles recommandées chez les patients non mucoviscidosiques en raison des spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à la maladie. Des données de pharmacocinétiques chez les patients traités par les modulateurs de CFTR seront nécessaires pour réévaluer si cette pratique d'augmentation des doses des antibiothérapies prescrites reste pertinente.
L'intérêt potentiel de l'antibiothérapie inhalée anti *Ps aeruginosa* (colistine, tobramycine ou aztréonam lysine) en phase d'exacerbation est à préciser et reste une option dans certaines situations cliniques.

Le recours à des molécules hospitalières non rétrocédables et onéreuses (antistaphyloccocciques, (comme ceftaroline, linezolide, tédizolide) ou anti P. aeruginosa ou autres bacilles à gram négatif multi résistants (comme ceftazidime/avibactam, ceftolozane-tazobactam, cefiderocol, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, aztreonam-avibactam) peut être envisagé en cas d'échec d'un traitement antibiotique de première intention bien conduit ou en perspective de transplantation. L'utilisation de ces antibiotiques doit se faire en collaboration avec le bactériologiste du CRCM et il n'existe que peu de données sur leur efficacité dans le contexte de la mucoviscidose.

La durée optimale pour un traitement oral ou intraveineux est le plus souvent de 10 à 14 jours. L'évaluation est essentiellement clinique et spirométrique.
Il n'y a pas lieu de maintenir le traitement antibiotique intraveineux au-delà de 21 jours, sauf dans des situations très spécifiques qui relèvent de la décision de l'équipe du CRCM (patient en attente de transplantation pulmonaire par exemple).

En cas de traitement par bêta lactamines en continu et d'aminosides, un suivi pharmacocinétique peut être proposé pour optimiser l'efficacité et limiter la survenue de toxicité.
Les apports caloriques doivent être réévalués et ajustés. L'évaluation de l'équilibre glycémique est 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 et de la possibilité de maintenir une bonne qualité des soins au domicile (notamment en drainage bronchique et rythme de perfusion des antibiotiques).

Chaque exacerbation respiratoire est l'occasion d'encourager le patient à améliorer son observance des traitements nébulisés ou la kinésithérapie notamment, prévenir la prochaine exacerbation avec de l'éducation thérapeutique, la vaccination et autres mesures préventives telles que la nutrition et l'activité physique.

4.3.2.4 Traitements des infections respiratoires bactériennes

D'après le registre français de la mucoviscidose 2023, 51,7% des patients ayant eu au moins un ECBC dans l'année ont un prélèvement positif à S. aureus, et 22,9% à P. aeruginosa (14,4% des patients ayant une infection chronique à P. aeruginosa).
Il existe une prédominance du SA dans l'enfance puis on observe une décroissance progressive à l'âge adulte, alors que le PA devient plus fréquent avec l'âge. Plus de 70% des patients de la tranche d'âge 10-14 ans ont un prélèvement positif à SA.
Seules les stratégies concernant le SA et le PA seront abordées ici, les données disponibles pour les autres bactéries ne permettant pas de formuler des recommandations. Le traitement antibiotique peut se concevoir en prophylaxie de l'infection bactérienne chez des patients non infectés, à visée d'éradication de l'infection aiguë ou récurrente, ou au long cours pour la prise en charge de l'infection bactérienne chronique.

Prophylaxie :

1. *Staphylococcus aureus*

Le *Staphylococcus aureus* est responsable d'exacerbations respiratoires précoces chez le jeune enfant atteint de mucoviscidose. Des données rapportent que le SA serait le premier agent pathogène identifié dans les crachats de personnes atteintes de mucoviscidose.
Un traitement antibiotique prophylactique contre le staphylocoque pourrait réduire le nombre de patients à culture positive à Staphylocoque, lorsque cette prophylaxie est débutée précocement et poursuivie au-delà de l'âge de 6 ans. La pertinence clinique de cette prophylaxie n'est pas clairement démontrée et le risque d'apparition précoce du *Pseudomonas aeruginosa* chez ces patients est discuté. Des études sont nécessaires pour répondre à ces questions et préciser le choix et la durée d'antibiotiques les plus adaptés.
Dans certains pays, comme le Royaume-Uni, une prophylaxie primaire anti-staphylococcique est utilisée dans la petite enfance. Cette pratique est non consensuelle. En France, il n'est pas recommandé de mettre en place de prophylaxie primaire anti-staphylococcique.

2. *Pseudomonas aeruginosa*

Il n'existe pas pour le moment de protocole antibiotique prophylactique ou de vaccin anti-*Pseudomonas aeruginosa*.

Eradication :

Il est recommandé de réaliser, dans la mesure du possible, à chaque venue au CRCM des prélèvements respiratoires (idéalement une expectoration spontanée ou induite ; chez les patients non expectorants, une endoscopie bronchique ou un prélèvement oro-pharyngé sont envisageables) afin de détecter l'apparition de bactéries pouvant justifier la mise en place d'un traitement d'éradication.

1. SARM

L'infection chronique par le SARM est corrélée à une évolution péjorative de la maladie et à un déclin de la fonction respiratoire.
Un protocole d'éradication par triméthoprime-sulfaméthoxazole associé à la rifampicine a montré dans une étude une diminution de l'isolement du SAMR dans les prélèvements respiratoires, il peut etre proposé hors AMM. Néanmoins la persistance de cet effet bénéfique à plus long terme (3 ou 6 mois) et les effets sur l'amélioration clinique ou sur la fonction respiratoire n'ont pas été établis. Les données disponibles sont donc insuffisantes pour recommander de façon systématique une éradication précoce du SARM.
A noter que la prévalence du SARM est inférieure en Europe à celle des Etats-Unis et est en diminution continue au cours de ces 20 dernières années.

2. *Pseudomonas aeruginosa*

L'apparition de PA signe un tournant évolutif majeur dans l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose. C'est pourquoi un traitement d'éradication doit être entrepris dès que possible, idéalement dans les 4 semaines après la mise en évidence d'une primo-infection par PA, pour limiter le risque d'infection chronique. Le choix des modalités thérapeutiques n'est pas défini, il dépend souvent du contexte, notamment de l'état clinique du patient. En cas d'exacerbation respiratoire, une cure antibiotique systémique sera plutôt proposée, alors qu'en cas de primo-infection asymptomatique, une antibiothérapie inhalée sera privilégiée, les antibiotiques en intraveineuse n'ayant pas démontré de supériorité sur les chances d'éradication dans cette situation. L'antibiothérapie inhalée a démontré son efficacité, éventuellement en association avec une antibiothérapie orale, sur le taux d'éradication du PA en comparaison à l'abstention thérapeutique.

Les stratégies thérapeutiques disponibles sont :

- Une biantibiothérapie intraveineuse associant le plus souvent une bêta lactamine et un aminoside (tobramycine ou amikacine) pendant 14 jours
- Une antibiothérapie inhalée. Trois antibiotiques inhalés ont été évalués efficacement : la tobramycine nébulisée pendant 28 jours (peut etre proposé hors AMM) ou tobramycine en poudre sèche sous forme de gélule, la colimycine nébulisée 3 mois en association avec la ciprofloxacine orale, et l'aztréonam-lysine en nébulisation pendant 28 jours
- La monothérapie par ciprofloxacine n'est pas recommandée.

Un ECBC de contrôle est effectué à l'issue du traitement. Au décours, il n'existe aucune recommandation à poursuivre un traitement par voie inhalée de façon prolongée. L'échec du traitement inhalé fait poser l'indication d'un traitement par voie IV pour tenter d'obtenir une éradication.
Une nouvelle infection après au moins un an d'éradication est prise en charge comme une nouvelle primo-infection.

Entretien (hors exacerbation) chez les patients ayant une infection chronique

L'infection chronique se définit par au moins la moitié des prélèvements respiratoires, ECBC le plus souvent, positifs à la bactérie d'intérêt sur les 12 derniers mois. Cette définition a néanmoins été retenue avant la mise à disposition des traitements modulateurs de CFTR et nécessite des prélèvements multiples qui ne sont pas toujours réalisables chez les patients sous modulateurs du fait d'une réduction de la toux et des expectorations.
L'objectif d'un traitement d'entretien est d'améliorer les symptômes et la fonction respiratoire, et de réduire le risque d'exacerbations respiratoires chez les patients ayant une infection chronique (c'est-à-dire persistante malgré l'administration d'antibiotiques).

Nous parlerons ici uniquement d'antibiothérapie, les molécules ayant une activité anti-inflammatoire (notamment l'azithromycine à dose immunomodulatrice) étant traitées dans le chapitre 4.3.2.8.

1. *Staphylocoque aureus*

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour recommander une antibiothérapie inhalée ou orale en entretien d'une infection chronique à SA.

2. *Pseudomonas aeruginosa*

Un traitement antibiotique inhalé au long cours est recommandé en cas d'infection chronique à PA à partir de l'âge de 6 ans selon l'AMM (ou avant 6 ans hors AMM si nécessaire). Plusieurs protocoles ont été étudiés, permettant d'améliorer les symptômes respiratoires, la fonction respiratoire et de diminuer le nombre d'exacerbations. L'arsenal thérapeutique comprend des antibiotiques par voie nébulisée ou des antibiotiques inhalés en système poudre sèche.

Les molécules ayant l'AMM dans l'indication infection chronique à PA sont :

- la tobramycine en solution nébulisée à la posologie de 300 mg matin et soir 28 jours sur 56
- la tobramycine en poudre sèche à raison de 4 gélules de 28 mg inhalées matin et soir 28 jours sur 56
- l'aztreonam lysine en aérosol de 75 mg 3 fois/j 28 jours sur 56
- le colistiméthate sodique nébulisé à la posologie de 2 millions d'UI matin et soir en continu
- le colistiméthate en système poudre sèche 1 gélule de 1,7 MUI inhalée matin et soir en continu.

L'association de 2 antibiotiques en prise alternée (28 jours l'un puis 28 jours l'autre) est aussi possible.
Le choix du protocole thérapeutique dépend de la tolérance, de l'efficacité, de la technique d'inhalation et de l'adhésion du patient.
Les principaux effets secondaires sont respiratoires, surtout la toux et la dyspnée (hyperréactivité bronchique). L'éducation thérapeutique est essentielle lors de la prescription d'un des traitements ci-dessus, afin d'améliorer la tolérance (technique de prise, nécessité parfois d'ajouter un bronchodilatateur de courte durée d'action avant

inhalation) et l'observance du traitement. Chez les jeunes enfants, les nébulisations sont à privilégier en raison des difficultés techniques de la prise des systèmes poudre.

4.3.2.5 Traitement des pathologies respiratoires fongiques

L'infection des voies respiratoires par des champignons augmente chez les enfants et les adultes atteints de mucoviscidose avec l'amélioration des techniques de détection et la hausse de l'espérance de vie.
Les levures (*Candida albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*) sont présentes chez plus de la moitié des patients. Parmi les champignons filamenteux les plus fréquents, *Aspergillus fumigatus* (prévalence estimée entre 11% et 38%) est le plus étudié.
Les principales atteintes respiratoires aspergillaires dans la mucoviscidose sont l'infection, la sensibilisation, la bronchite aspergillaire et l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Il existe une définition consensuelle et des critères diagnostiques établis uniquement pour l'ABPA. La pathogénicité d'*Aspergillus fumigatus* en dehors de l'ABPA, et des autres espèces fongiques reste débattue. L'identification en culture à plusieurs reprises dans les prélèvements respiratoires est nécessaire au diagnostic de bronchite fongique. Des données suggèrent qu'*Aspergillus fumigatus* joue un rôle dans la progression de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose. Cependant, il n'y a que de faibles preuves pour justifier d'un traitement antifongique d'*Aspergillus fumigatus* et des autres champignons filamenteux en dehors de l'ABPA. Les modulateurs de CFTR semblent prometteurs pour améliorer la clairance pulmonaire d'*Aspergillus* chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

L'ABPA est une complication fréquente, dont la prévalence est estimée à 8,9%, probablement sous-estimée car initialement pauci symptomatique, ainsi que cliniquement et radiologiquement non spécifique.
Le diagnostic repose sur l'association de plusieurs critères cliniques, biologiques et d'imagerie thoracique en coupes (scanner ou IRM thoracique) (Annexe 5) et doit être évoqué chez un patient présentant une dégradation respiratoire ne répondant pas à un traitement antibiotique. Le risque d'ABPA existe précocement et ses critères sont à rechercher au moins une fois par an (dosage des IgE totales, des IgE spécifiques ou test-épicutanés spécifiques, dosage des IgG spécifiques par ELISA).

Le traitement de référence de l'ABPA est la corticothérapie per os, avec une dose d'attaque pendant une à deux semaines (prednisolone 0,5 à 2mg/kg/j ; maximum 60 mg/jour) puis une décroissance rapide sur une durée de quelques semaines. L'arrêt de la corticothérapie ou sa poursuite de façon plus prolongée, n'est pas consensuelle et dépend de l'évolutivité de l'ABPA.

Un traitement antifongique par azolés peut être adjoint à la corticothérapie, sans qu'il existe d'évidence formelle pour son utilisation systématique. Son 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 dû aux variations individuelles de biodisponibilité ou l'apparition de résistances, des effets indésirables 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 modulateurs de CFTR. Une surveillance des taux sériques est recommandée pour adapter la posologie. L'itraconazole est le plus utilisé en première intention pour une durée en général de 4-6 mois mais le taux de résistance à cet antifongique est en augmentation. Le posaconazole avec la mise à disposition récente de comprimés gastro-résistants a amélioré la constance de sa biodisponibilité. Malgré son excellente CMI (concentration minimale inhibitrice) sur *Aspergillus fumigatus,* l'utilisation du voriconazole est souvent limitée par la fréquence de photosensibilisation sévère dans la mucoviscidose, augmentant le risque secondaire de dysplasie ou cancer de la peau. Ces trois molécules peuvent être prescrites hors AMM.
L'utilisation de nouvelles biothérapies T2, qui disposent d'AMM dans les pathologies respiratoires associées à une inflammation T2 (asthme allergique, polypose nasosinusienne) type anti IgE (omalizumab) ou ciblant la voie de signalisation IL-5 (mepolizumab, benralizumab) ou IL4/IL13 (dupilumab), toutes administrées par voie injectable sous-cutanée, ont été proposées à visée d'épargne cortisonique. Le niveau de preuves reste faible mais ces thérapeutiques, hors AMM dans le cadre de la mucoviscidose, ont comme avantages un profil de sécurité d'utilisation favorable et l'absence de risque écologique (contrairement aux azolés dont l'utilisation au long cours conduit à des résistances d'*A. fumigatus* aux azolés).

4.3.2.6 Traitement des infections à mycobactéries atypiques (Annexe 6)

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) étaient retrouvées dans la dernière grande enquête de prévalence avant l'introduction des modulateurs de CFTR chez 5 à 10% des personnes atteintes de mucoviscidose en France. Les dernières données du registre français de la mucoviscidose retrouvent une prévalence inférieure à 5% mais ce chiffre est probablement sous-évalué. Les MNT en cause sont principalement :
- le complexe *Mycobacterium abscessus*, le plus fréquent et de croissance rapide, est à l'origine d'une atteinte pulmonaire, voire extra pulmonaire (surtout en post transplantation), plus sévère et naturellement résistant à de nombreux antibiotiques (comprenant 3 sous espèces *M.a. abscessus* ; *M.a. bolletii* ; *M.a. massiliense* de morphotype lisse puis rugueux).
- le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) (comprenant *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimarea*) est de croissance lente. Il est également fréquent.
- d'autres MNT comme *M. simiae*, *M. kansasii* et *M. fortuitum*, sont plus rares.
Dans le cadre du dépistage, un prélèvement pulmonaire à la recherche spécifique de MNT doit être réalisé au moins une fois par an (expectoration spontanée ou induite) et adressé à un laboratoire hautement spécialisé du fait du milieu de culture spécifique requis et pouvant réaliser une identification d'espèce et un antibiogramme comprenant entre autres la

sensibilité aux macrolides. L'envoi de la souche au Centre National de Référence pour antibiogramme est recommandé en cas d'identification du complexe *M. abscessus* ou de MAC chez un patient exposé aux macrolides au long cours.
Le diagnostic de maladie pulmonaire en rapport avec une MNT repose sur des critères cliniques, radiologiques et microbiologiques détaillés dans les recommandations internationales communes EU/US. Dans le contexte de la mucoviscidose, l'analyse des signes cliniques et radiologiques est rendue difficile du fait de l'infection pulmonaire chronique et des anomalies habituelles de l'imagerie. La comparaison à un scanner thoracique antérieur est utile afin de préciser l'apparition de nodules, d'images en arbre à bourgeons et de cavités. L'analyse microbiologique confirme le diagnostic sur la présence au moins à deux reprises de MNT dans les expectorations ou une seule dans un LBA ou biopsie de tissu pulmonaire.
Il est recommandé lors d'une première mise en évidence de MNT d'arrêter les traitements de fond éventuellement pris par le patient, actifs sur la mycobactérie non tuberculeuse isolée, type azithromycine, tobramycine inhalée, linezolide, minocycline et moxifloxacine afin de réduire le risque d'émergence de souche résistante.
Le traitement n'est débuté qu'en cas de maladie confirmée liée à une mycobactérie atypique. Chez les patients asymptomatiques, il n'y a pas d'indication à un traitement systématique. Si le patient peut bénéficier d'un traitement par modulateurs de CFTR, cela peut permettre une éradication dans un cas sur deux.
Chez les patients ayant une infection symptomatique (fièvre, images pulmonaires cavitaires), un traitement doit être rapidement débuté.
Dans les formes intermédiaires, la balance bénéfice risque à débuter le traitement est à discuter avec le patient, compte tenu de la longue durée du traitement (12 mois après négativation des cultures), des effets secondaires selon les antibiotiques utilisés (allergie, intolérance digestive rénale ou hépatique, altération de l'audition et de la vision, …) et de la fréquence des rechutes (24 à 36% à 5 ans). Sa capacité et son engagement à suivre ce traitement est à évaluer après avoir donné une information la plus claire et complète possible.
Le traitement est basé sur une association complexe d'antibiotiques conformément aux recommandations internationales car il n'existe pas d'essais cliniques. Pour *M. abscessus*, par exemple, une phase initiale intensive de traitement intraveineux peut associer imipenem, tigécycline, amikacine et azithromycine pendant 1 à 3 mois suivi d'un traitement d'entretien associant azithromycine, clofazimine, d'autres antibiotiques selon les données de l'antibiogramme et un avis d'expert (l'ensemble de ces traitements peuvents être proposés, en dehors de leur AMM). Afin d'optimiser l'efficacité et de réduire les effets indésirables des antibiotiques, les dosages sanguins pour ajustement posologique sont recommandés quand cela est possible. Pour réduire la toxicité auditive et rénale, l'amikacine peut aussi être administrée sous forme nébulisée (amikacine liposomale – hors AMM). A l'avenir l'association à l'imipenem d'un inhibiteur de bétalactamase (relebactam, avibactam, …) permettrait d'en optimiser la bactéricidie (hors AMM). Enfin dans les situations de multi résistance ou d'intolérance au traitement, le recours à des mycobactériophages spécifiques peut être envisagé après discussion en réunions de concertation pluridisciplinaire, mais l'accès à ce traitement reste pour l'instant limité. Ces situations sont à discuter avec des équipes expérimentées dans la prise en charge de ce type d'infection. L'omadacycline a été proposée dans le traitement des infections à *M. abscessus*. Il peut être prescrit dans le cadre d'un accès dérogatoire.

4.3.2.7 Prévention des infections virales respiratoires

Les infections virales respiratoires sont fréquentes chez les personnes atteintes de mucoviscidose, aussi bien à l'âge pédiatrique que chez les adultes. Un virus respiratoire est identifié dans 40% à 70% des exacerbations respiratoires. Les virus incriminés dépendent de l'âge et les virus saisonniers tels que le virus respiratoire syncytial (VRS) et la grippe sont responsables d'exacerbation à tout âge.
Suite à la pandémie de COVID-19, les moyens de prévention généraux des infections virales respiratoires sont désormais bien connus du grand public : 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) pour les nourrissons, éviter les embrassades, serrages 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.
La vaccination antigrippale annuelle est recommandée chez toutes les personnes atteintes de mucoviscidose, dès l'âge de 6 mois. Avant cet âge, il est recommandé de vacciner l'entourage proche (parents, fratrie, personnes assurant régulièrement la garde de l'enfant).
La vaccination anti-COVID est proposée selon les recommandations nationales qui sont rapidement évolutives en fonction du développement de l'épidémie de COVID.

Le nirsevimab (anticorps monoclonal anti-VRS) est disponible en France depuis 2023 et est recommandé chez tous les nourrissons âgés de moins d'un an lors de la période épidémique hivernale. Une seule injection est nécessaire, à partir du mois de septembre. Pour les nourrissons atteints de mucoviscidose, la réalisation d'une nouvelle immunoprophylaxie lors de leur deuxième saison épidémique est validée par la Haute autorité de santé depuis septembre 2025. Une deuxième immunoprophylaxie est préconisée aux Etats-Unis pour les enfants atteints de mucoviscidose âgés de moins de 19 mois lors de leur deuxième saison épidémique à haut-risque de forme sévère d'infection par le VRS (ratio poids/taille inférieur au 10ème percentile ou hospitalisation pour exacerbation pulmonaire lors de la première année de vie ou anomalie radiologique thoracique persistante). L'utilisation du palivizumab reste indiqué chez les enfants n'ayant pas pû bénéficier du nirsevimab.

4.3.2.8 Autres vaccinations recommandées au cours de la mucoviscidose

Les personnes atteintes de mucoviscidose (et leur entourage) doivent avoir reçu tous les vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal, sans délai, en respectant le nombre de doses et les écarts entre les doses (ni plus, ni moins), en rattrapant les oublis le cas échéant, et ceci quel que soit le statut administratif (recommandé ou obligatoire) du vaccin (https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal).

Pour les enfants, l'ensemble des vaccinations obligatoires prévues dans le calendrier vaccinal avec l'introduction récente début 2025 de l'obligation vaccinale contre les méningocoques A, B, C, W, Y doit être respecté. Pour cela, le médecin du CRCM et le

médecin traitant se réfèreront au calendrier vaccinal mis à jour et publié par le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. On insistera auprès des parents et des jeunes patients sur l'intérêt de la vaccination contre les papillomavirus, avec la possibilité d'un rattrapage jusqu'à 26 ans.

De part ces spécificités, certaines vaccinations au cours de la mucoviscidose méritent une attention particulière. C'est le cas de la vaccination anti-pneumococcique. Elle est obligatoire dès l'âge pédiatrique et peut être réalisée avec un vaccin à 13 valences (PCV13) (Prevenar13®) ou à 15 valences (PCV15) (Vaxneuvance®). Chez les adultes, bien que le pneumocoque ne soit pas un germe fréquemment retrouvé dans les sécrétions bronchiques et que son imputabilité dans la survenue d'exacerbations de la bronchite ne soit pas établie, les modifications de la flore bactérienne faisant suite à l'introduction des modulateurs de CFTR pourraient en faire reconsidérer le potentiel pathogène. Dans cette hypothèse, la vaccination, à l'âge adulte, par un vaccin anti-pneumococcique conjugué à 20 valences (PCV20) peut être proposée. Il faut souligner que le vaccin à 21 valences (PCV21), n'a actuellement pas de place précise dans le calendrier vaccinal, et que les valences qu'il couvre ne sont pas les mêmes que celles du PCV20. Dans tous les cas, ces vaccins doivent être préférés aux vaccins polyosidiques non conjugués de type Pneumovax® ou Pneumo23®.

Chez le patient avec un projet de transplantation d'organe, l'ensemble des vaccinations doit être revu et impérativement mis à jour par l'équipe de transplantation. Certains vaccins ne pourront plus être administrés après la greffe (ex : vaccin vivant atténué contre la fièvre jaune). Du fait de l'immunosuppression induite, l'utilité de la vaccination contre le zona peut être discutée.

4.3.2.9 Traitements à visée anti-inflammatoire

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 (PNN). Elle est compartimentalisée, se limitant aux voies respiratoires et sa lumière, et intéresse peu les espaces alvéolaires.
L'inflammation pulmonaire est présente dès les premiers mois de vie et précède les signes cliniques. Elle est nettement majorée par les surinfections bactériennes 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.
Enfin, la modulation de l'inflammation pourrait perturber les fonctions immunitaires. Il est donc important d'évaluer le rapport risque-bénéfice de chaque traitement.

Modulateurs du CFTR

Les modulateurs ont des propriétés anti-inflammatoires démontrées dans de nombreuses études, de par la restauration d'une partie de la fonction de CFTR et l'amélioration de la clairance mucociliaire.
Les études montrent également une diminution significative des marqueurs de l'inflammation des voies respiratoires et notamment de nombreux facteurs chimioattractant des PNN (leucotriène B4 (LTB4) et d'interleukine 8 (IL-8).

Azithromycine per os (au long cours)

L'azithromycine a des propriétés anti-inflammatoires, semblant s'ajouter à ses propriétés antibactériennes. L'efficacité de l'azithromycine sur la réduction des exacerbations respiratoires est reconnue par des études de grade A, au niveau international et par un consensus national. En France, il est utilisé hors AMM dans la mucoviscidose.
Le mécanisme physiopathologique inclût, outre les effets antibiotiques, l'inhibition du recrutement des PNN au sein des voies aériennes, en bloquant la production de molécules d'adhésion et en diminuant la production de facteurs chimiotactiques (LTB4, IL-8, marqueurs du stress oxydatif…).
L'azithromycine diminue également la production d'alginate des *Pseudomonas aeruginosa*.
Ce traitement est à discuter chez toutes les personnes atteintes de mucoviscidose, à partir de l'âge de 6 ans, quel que soit le statut bactériologique (en dehors des infections à mycobactéries atypiques). Avant l'âge de 6 ans, le recours à l'azithromycine est possible et doit être discuté chez de jeunes enfants présentant des exacerbations respiratoires répétées malgré une prise en charge optimale.
Ces données ont été obtenues chez des patients non traités par les modulateurs de CFTR.
Pour les patients traités par modulateurs, l'intérêt de l'initiation ou de la poursuite de l'azithromycine reste à déterminer.
L'utilisation de l'azithromycine est déconseillée en cas d'atteinte hépatique (ASAT/ALAT > 3 fois la normale et/ou cholestase sévère) ou rénale sévère (créatinine plasmatique > 150 mol/L ou clairance de la créatinine < 40 mL/min/1,73 m2).
Par ailleurs, il est souhaitable de réaliser un ECG avant la mise en route d'un traitement par azithromycine au long cours, même si ce traitement n'induit qu'exceptionnellement un allongement de l'espace QT.

Posologies :

- Pour le nourrisson et l'enfant de moins de 6 ans, la posologie utilisée est de 10 mg/kg en une prise par voie orale 3 fois par semaine.
- 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.
- 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. Des posologies de 250 mg/j, voire de 250 mg 1 jour sur 2 ont également été proposées.
- En dehors d'une intolérance, la durée minimale du traitement est de 6 mois. Les essais cliniques les plus longs ont été d'une durée de 12 mois et la durée optimale de traitement n'est pas connue.

Le traitement sera maintenu tant que l'évaluation clinique, fonctionnelle et bactériologique sont favorables. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité est le nombre d'exacerbations.
La surveillance de la tolérance est essentiellement clinique (nausées, diarrhées, acouphènes, hypoacousie).

Corticoïdes systémiques

Les corticoïdes systémiques jouent un rôle sur l'inflammation. Leur effet bénéfique lors des exacerbations pulmonaires dans la mucoviscidose n'a jamais été démontré. Deux études récentes ne retrouvent aucun bénéfice à la prescription de corticoïdes par voie systémique chez des patients traités pour des exacerbations respiratoires. Par ailleurs, les effets indésirables (diabète, ostéoporose, infections) limitent leur indication. Une exception est la survenue d'une exacerbation respiratoire liée à une ABPA, qui nécessite le plus souvent l'administration de corticoïdes par voie systémique.

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 traités par corticoïdes inhalés.
En cas de prise prolongée (plus de 6 mois) à des posologies élevées, une surveillance de l'axe corticotrope est conseillée lorsque le patient est sous traitement concomitant par azolés.

Les mucolytiques et mucofluidifiants

A noter que les traitements inhalés dans la mucoviscidose (dornase alfa et sérum salé hypertonique) jouent aussi un rôle sur la diminution de l'inflammation des voies respiratoires. Leur rôle sur l'inflammation chez les patients traités par modulateurs reste à évaluer.

Anti-inflammatoire anti stéroïdiens

L'ibuprofène n'est pas recommandé dans le traitement de l'inflammation des voies respiratoires en raison de la nécessité de doses élevées pour obtenir un effet bénéfique et des risques potentiels d'effets indésirables rénaux et gastriques.

4.3.3 Maintenir une activité physique à tous les âges de la vie

Il est largement reconnu que l'activité physique est bénéfique pour la santé. Les recommandations de l'OMS (Annexe 7) sur le volume d'activité physique à pratiquer à tous les âges de la vie s'appliquent également à la mucoviscidose. Elle facilite la clairance mucociliaire, contribuerait à ralentir le déclin de la fonction pulmonaire et améliore la capacité à l'exercice.

L'Activité Physique Adaptée (APA) (définition en annexe 7), prend en compte les capacités fonctionnelles et les limites du patient. C'est un accompagnement qui fait partie intégrante de la prise en charge pluridisciplinaire des personnes atteintes de mucoviscidose.

L'activité physique doit donc être encouragée et maintenue à tous les âges de la vie. Elle sera adaptée à l'âge, aux conditions physiques de chaque patient et aux comorbidités, ce qui nécessitera au préalable une évaluation puis une réévaluation régulière.

4.3.3.1 Evaluation de la capacité à l'exercice

Les évaluations sont idéalement réalisées dans les CRCM. Elles permettent d'évaluer les risques potentiels induits par l'exercice, de suivre la progression de la maladie, d'individualiser les exercices et d'évaluer la réponse aux programmes ou aux nouveaux traitements.
Il s'agit d'une évaluation clinique en particulier à la recherche de contre-indications d'ordre respiratoire mais aussi locomoteur ou cardiovasculaire : examen clinique complet, EFR de repos, évaluation en kinésithérapie respiratoire, évaluation nutritionnelle et diététique mais aussi psychosociale. Cette évaluation peut être complétée par différents tests de terrain afin de mesurer diverses compétences physiques. Il existe des recommandations consensuelles internationales décrivant les différents tests standardisés pour évaluer l'aptitude aérobie et/ou la force musculaire en fonction de l'objectif retenu.

L'épreuve d'effort cardiorespiratoire avec mesure de VO2pic est l'examen de référence mais elle reste, en pratique courante, assez peu accessible. Si elle n'est pas disponible, d'autres tests moins complexes ont récemment été recommandés, telle que l'épreuve d'effort simplifiée sans VO2 avec contrôle de la fréquence cardiaque et de la saturation ou des tests de terrain : test de marche de 6 min, Shuttle test modifié, test de lever de chaise. Chaque test présente des avantages et des limites ; il sera choisi en fonction de l'objectif retenu et de la condition du patient.

Chez les patients les plus sévères (VEMS < 50 % et/ou oxygénodépendant et/ou en bilan pré transplantation), une évaluation cardiaque est indispensable, notamment pour rechercher une hypertension pulmonaire.

La quantification du niveau d'activité physique du patient peut se faire par accéléromètres ou podomètres, mais aussi à partir de questionnaires. Le plaisir à la pratique d'activités physiques et la motivation sur sa poursuite sur le long terme sont deux facteurs extrêmement liés, il est donc important d'évaluer les facilitateurs et les freins en matière d'activité physique. Pour cela il est possible d'utiliser des questionnaires ou des applications en ligne.
Les évaluations de l'activité physique sont également réalisées dans le but d'optimiser les programmes, les modifier et maximiser les bénéfices.
Elles seront donc effectuées à plusieurs reprises lors du suivi pluridisciplinaire, par exemple lors du bilan annuel, mais aussi à l'occasion d'un projet sportif ou lors d'un changement de thérapeutique (modulateurs de CFTR) ou d'une évolution notable de la maladie.

4.3.3.2 Place de l'activité physique adaptée

L'activité physique adaptée a sa place à tous les stades de la maladie selon des modalités très différentes en fonction de l'âge du patient et/ou de son état clinique et de ses comorbidités.

L'équipe du CRCM doit promouvoir un mode de vie actif le plus tôt possible.

L'engagement de la famille dans l'activité physique et l'appropriation d'une culture sportive dès le plus jeune âge sont primordiaux car ils permettent de favoriser un comportement actif et de préserver le plaisir et la motivation à la pratique en grandissant. Cette démarche influence les comportements à long terme en favorisant à la fois le plaisir et l'adhésion. Les enfants atteints de mucoviscidose sont donc encouragés à participer à des activités en club en intégrant l'activité physique à leur mode de vie normal.

L'équipe du CRCM doit réévaluer régulièrement la capacité à l'exercice et les progrès réalisés idéalement avec l'aide d'un enseignant en APA ou d'un kinésithérapeute pour aider à fixer les objectifs et gérer les obstacles à la poursuite d'une activité physique régulière.

Selon l'âge et l'état clinique du patient, différentes modalités d'APA et de réadaptation respiratoire associant l'activité physique et l'éducation thérapeutique peuvent être proposées par différents intervenants après un bilan médical initial incluant une évaluation physique et un entretien motivationnel :

1. Inscriptions en association sportive, club ou salle de sport avec la possibilité d'une aide financière par différentes associations (*Etoiles des neiges, Vaincre la mucoviscidose, Association Grégory Lemarchal*)
2. Réentraînement à l'effort chez le kinésithérapeute libéral sur prescription médicale précisant si nécessaire les besoins en O2 et les limites de SpO_2 et fréquence cardiaque.
3. Sport sur ordonnance dont les modalités sont décrites dans le document de la HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_prescription_apa_vf.pdf. Ainsi que le tableau des professionnels concernés en Annexe 8 .
4. Les maisons sport santé définies en Annexe 7
5. Programme de réhabilitation/réadaptation respiratoire en centre spécialisé en hospitalisation de jour ou en hospitalisation complète, dont les recommandations de pratiques sont décrites en Annexe 9 . 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 précisées en Annexe 10 .

Les modalités pratiques de réentraînement doivent être individualisées avec des conseils ciblés en tenant compte de l'âge, du sexe, de la gravité de la maladie et des complications extra pulmonaires. Les activités physiques 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 recommandations pratiques (programme initial et suivi) sont précisées en Annexe 9 .

4.3.4 Maintenir un environnement favorable

4.3.4.1 Mesures d'hygiène au domicile des patients :

L'objectif des mesures d'hygiène au domicile est de limiter :

- Le risque d'infection des voies respiratoires à certaines bactéries (essentiellement *Pseudomonas aeruginosa* dont l'impact négatif sur l'état de santé respiratoire est bien démontré, mais aussi *Achromobacter et Stenotrophomonas maltophilia* dont l'impact est encore débattu, et enfin *Burkholderia complexe* cepacia),
- Le risque d'infection par les mycobactéries non tuberculeuses,
- L'inhalation répétée ou massive de spores fongiques (principalement *Aspergillus fumigatus*).

Le risque d'infection est présent au quotidien, les sources et mode de contamination sont parfois encore mal connus. Les mesures d'hygiène détaillées ci-dessous ne permettent pas d'éliminer totalement le risque infectieux. La peur et la culpabilité face à ce risque (par exemple après une primo infection par *Pseudomonas aeruginosa*) peuvent amener des patients ou leurs familles à adopter un mode de vie avec des mesures d'hygiène strictes et contraignantes ayant une répercussion sur la qualité de vie du patient et de ses proches. Il est important de favoriser l'échange avec les professionnels des CRCM afin de pouvoir adapter les mesures d'hygiène à chaque situation clinique et de vie.
Les mesures ci-dessous reposent majoritairement sur des avis d'experts, les preuves scientifiques établies étant restreintes voire inexistantes dans certains cas.

1) <u>Règles de base</u> :

- Hygiène régulière des mains par lavages pluriquotidiens, à l'eau et au savon liquide ou par friction des mains avec une solution hydroalcoolique.
- Contacts physiques à éviter entre deux patients, respecter une distance suffisante supérieure à 2 mètres. (Non applicable aux membres d'une même famille)
- Port du masque FFP1 (masque chirurgical) en cas de rencontres entre patients ou dans les zones à forte fréquentation fermées en cas de pic épidémique viral (grippe, etc…).
- Port du masque FFP2 à discuter au cas par cas, par exemple pour les patients à risque de formes sévères de Covid-19 (patients immunodéprimés notamment).

2) <u>Activités fortement déconseillées</u>

- Se baigner dans les jacuzzis, bains à remous, piscines de balnéothérapie, étangs ou canaux stagnants. Par contre, il n'y a pas d'obstacle à fréquenter une piscine publique ou une piscine privée à condition que son entretien soit régulier.
- Fréquenter les parcs aquatiques en intérieur ou les hammams.
- Réaliser l'entretien des écuries, poulaillers ou clapiers.
- Avoir à domicile un aquarium ou un terrarium.
- Manipuler du compost ou avoir un composteur en intérieur.
- Utiliser des jouets de bains de type gicleurs (qui ne peuvent être ni nettoyés ni séchés).

3) Précautions à prendre dans les pièces avec point d'eau

Il est conseillé d'apporter une attention particulière aux siphons (évier, lavabo, douche) :

- En les décontaminant 2 fois par semaine avec un produit désinfectant (exemple : eau de javel dilué à 0.5%, voir annexe 11) et en les détartrant une fois par mois.
- En évitant d'ouvrir le jet d'eau directement au-dessus du siphon, si c'est possible, pour limiter le risque d'aérosolisation des bactéries vers l'extérieur.

Concernant les baignoires et les douches, il est conseillé de laisser couler l'eau au moins 30 secondes avant de se doucher ainsi que de détartrer et désinfecter le pommeau au moins une fois par mois.

Quant à l'utilisation et l'entretien des toilettes, il est important de fermer le couvercle avant de tirer la chasse d'eau et de nettoyer et désinfecter les toilettes au moins 1 fois par semaine.

L'entretien régulier des lave-linge et lave-vaisselle comprend un détartrage ainsi qu'un cycle à la température la plus élevée une fois par mois ou, pour le lave-linge, un lavage à froid avec de l'eau de Javel.

4) L'eau de boisson

L'eau du robinet peut être utilisée comme eau de boisson, il est préférable de laisser couler l'eau quelques secondes afin d'éliminer la portion d'eau stagnante dans le col de cygne.
Les gourdes peuvent être utilisées à condition de changer l'eau quotidiennement, de laisser sécher le bouchon et le réservoir après un nettoyage quotidien. Évitez les bouchons à paille ou les bouchons sport qui ne pourront pas être nettoyés et séchés.

5) Hygiène des soins

La manipulation du matériel de nébulisation, de lavage de nez et de kiné pour le drainage bronchique doit toujours être précédée et suivie d'une hygiène des mains rigoureuse. Le matériel doit être entretenu quotidiennement en suivant 3 étapes :

1) Le démontage et le nettoyage du matériel (après chaque utilisation)
2) La désinfection thermique ou chimique (quotidienne)
3) Le séchage et le stockage (après chaque utilisation)

4.3.4.2 Qualité de l'air au domicile des patients

- Aérer quotidiennement les pièces (2 fois 5 à 10 minutes).
- Avoir une température idéale entre 18 et20 °C.
- Vérifier le bon fonctionnement des VMC et nettoyer les entrées d'air et les extractions tous les 6 mois.

- Surveiller l'apparition de moisissures sur les joints, parois de douche, murs ou plafonds et les nettoyer à l'eau de Javel diluée à 0.5% (voir annexe 11).
- Éviter les situations d'expositions aux travaux (constructions, rénovations, peintures murales, dégâts des eaux, décollage des moquettes, papiers peints et tapisseries, abattement de cloisons).
- En cas de travaux, choisir des produits peu émissifs (étiquette A+) et attendre avant de réinvestir les pièces (aération renforcée).
- Ne pas utiliser de parfums d'intérieur qui pourraient être irritants pour les voies respiratoires (huiles essentielles, bougies, encens, papier d'Arménie).
- Limiter le nombre de plantes vertes.
- La présence d'animaux est possible si le patient n'est pas allergique.

4.3.5 Suivi de l'état de santé respiratoire des personnes atteints de mucoviscidose

4.3.5.1 Surveillance fonctionnelle respiratoire

La mucoviscidose, en l'absence de traitement, se caractérise par un déclin accéléré de la fonction respiratoire. Les exacerbations respiratoires répétées sont associées à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire. Le principal marqueur de déclin de la fonction respiratoire utilisé en pratique clinique quotidienne est le volume expiré maximum en 1 seconde (VEMS). L'atteinte des voies aériennes distales est précoce au cours de la mucoviscidose et peut survenir même avec un VEMS normal, soulignant l'intérêt potentiel de marqueur plus sensible que le VEMS pour évaluer l'atteinte respiratoire.

Spirométrie

La spirométrie qui mesure principalement le VEMS et la capacité vitale forcée (CVF) reste l'outil principal d'évaluation fonctionnelle pour le suivi des personnes atteintes de mucoviscidose, et ce généralement à partir de 6 ans, parfois plus précocement au cas par cas. Il est recommandé que la spirométrie soit réalisée à chaque consultation. Une diminution inattendue du VEMS doit faire rechercher un défaut d'observance des traitements, une exacerbation respiratoire éventuellement associée à une nouvelle infection bronchique ou à une ABPA ou encore un rejet de greffon pulmonaire. La spirométrie reste nécessaire à chaque consultation chez les patients traités par les modulateurs de CFTR.

Mesure des volumes pulmonaires par pléthysmographie

La pléthysmographie, qui comprend une spirométrie et une évaluation des volumes et des résistances pulmonaires, est réalisable chez l'enfant à partir de 6 ans. Elle est utile pour quantifier la distension thoracique et les volumes pulmonaires. L'élévation du volume résiduel (VR) et du rapport VR sur capacité pulmonaire totale (CPT) sont des signes indirects d'atteinte des voies aériennes distales. Il est difficile d'émettre une recommandation quant à la fréquence de réalisation d'une pléthysmographie ; un examen annuel est pratiqué dans la majorité des CRCM.

Oscillométrie

Les oscillations forcées (ROF) et l'oscillométrie d'impulsion (IOS): ces techniques de réalisation simple, dès l'âge de 3 ans, reproductibles, permettent d'évaluer les résistances totales des voies aériennes (R) et la réactance (X), reflet des volumes et de l'élastance (inverse de la compliance) des voies aériennes. Elles se mesurent classiquement à 5 Hz (ensemble des voies aériennes) et 20 Hz (grosses voies aériennes). La fréquence dépend de la résistance R5Hz-R20Hz, la réactance à 5 Hz (X5), l'aire sous la courbe de la réactance AX sont des paramètres reflétant les voies aériennes distales. Des normes adultes et pédiatriques existent. L'impact des modulateurs du CFTR sur les paramètres d'oscillométrie est à ce jour mal connu.

Test de réversibilité

Un test de bronchodilatation peut se réaliser pour ces trois techniques. Il permet de rechercher de façon indirecte une hyperréactivité bronchique, dans le cadre d'un asthme associé ou d'une pathologie immuno-allergique associée (ABPA par exemple).

Techniques de rinçage de l'azote

L'index de clairance pulmonaire (Lung Clearance Index ou LCI) est calculé à partir d'une technique de rinçage multicycles (Multiple breath washout) de l'azote intrapulmonaire par de l'oxygène pur. Cette technique est reconnue pour évaluer l'atteinte infraclinique des petites voies aériennes. Elle suscite un intérêt pour la surveillance des patients sous modulateurs de CFTR ayant une spirométrie normale. Cette technique peut être utilisée à tous les âges de la vie grâce aux appareils commercialisés. La technique est standardisée. Elle a cependant des limites liées à sa durée de réalisation, à sa disponibilité dans les centres, aux difficultés de réalisation (en particulier chez les jeunes enfants). Son utilisation en pratique clinique de routine reste actuellement limitée.

Épreuves d'exercice

Des procédures standardisées ont été proposées récemment dans la mucoviscidose, intégrant les techniques et les contre-indications. Évaluer la limitation à l'effort est nécessaire dans le suivi de la mucoviscidose, celle-ci permettant une prise en charge adaptée (conseils d'activité, réadaptation) et est un facteur associé au pronostic de la maladie. L'épreuve d'effort (EFx) sur tapis ou vélo permet de mesurer la consommation en oxygène, la réserve ventilatoire, et de faire la part entre le désentraînement musculaire et l'évolution de la maladie pulmonaire dans la limitation à l'effort. L'EFx est un examen long et nécessite un plateau technique spécialisé. Elle est réalisable à partir de 6 ans. En clinique, des tests d'effort de terrain peuvent être réalisés, permettant un « dépistage » et une évaluation dans le temps. Le plus étudié et standardisé est le Test de Marche de 6 minutes (TM6) avec des normes de distance parcourue en fonction de l'âge, associé à la mesure de constantes (fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, SpO2) et à une échelle de dyspnée. Le TM6 est réalisable dès 5 ans, et chez des enfants plus jeunes au cas par cas. Chez les patients ayant une atteinte respiratoire sévère, la réalisation annuelle d'un TM6 peut être proposée, ainsi qu'une EFx pour les centres disposant du plateau technique.

4.3.5.2 Surveillance de la microbiologie des voies aériennes inférieures

La surveillance microbiologique dans la mucoviscidose est essentielle et les progrès réalisés dans la détection de bactéries, champignons et virus pathogènes ont permis des traitements précoces et adaptés. Ces prises en charge ont largement contribué à l'amélioration du pronostic de la maladie. Les traitements modulateurs de CFTR ont diminué la fréquence des exacerbations respiratoires et le recours aux antibiotiques. Une des conséquences des traitements modulateurs est la difficulté de recueillir des sécrétions bronchiques car de nombreux patients n'expectorent plus qu'occasionnellement. Cependant, environ 8 à 10% des patients (hors greffés pulmonaires) ne sont pas traités par les modulateurs de CFTR. L'effet des modulateurs sur l'infection bactérienne bronchique et le microbiote respiratoire reste incertain. Chez la majorité des patients infectés chroniquement par *P. aeruginosa*, la mise en place d'un traitement modulateur de CFTR ne conduit pas à l'éradication de la bactérie.

La recherche des micro-organismes pathogènes est réalisée sur les secrétions des voies aériennes (examen cyto-bactériologique des crachats ou ECBC). Elle s'accompagne d'une prescription médicale précisant la recherche de bactéries, de champignons et de mycobactéries.
Les techniques de recueil se font par expectoration spontanée chez les grands enfants ou les adultes sécrétants ou après une séance de kinésithérapie à tout âge.
La réalisation d'une expectoration induite après l'administration d'une nébulisation de sérum salé hypertonique (3 % à 7 %) est également proposée chez les patients non expectorants. La nébulisation peut être précédée d'une inhalation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action pour améliorer la tolérance bronchique et diminuer le risque de bronchospasme.

Chez le nourrisson, le jeune enfant, et le patient non expectorant, le recueil se fait systématiquement après kinésithérapie respiratoire, avec un possible recours à l'aspiration du crachat. En l'absence de sécrétions bronchiques, un écouvillonnage pharyngé peut être proposé mais la performance de ce test est moins bonne pour les bactéries. L'écouvillonnage pharyngé n'est pas adapté à la recherche de mycobactéries.

L'écouvillonnage nasopharyngé est l'examen de référence pour la recherche de virus.

Les prélèvements doivent être analysés par un laboratoire de microbiologie répondant aux bonnes pratiques définies par la Société Française de Microbiologie et au référentiel en microbiologie médicale (REMIC).

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. Ces prélèvements doivent être idéalement adressés aux laboratoires à +4°C, dans un délai < 24h, et s'accompagner des prescriptions ciblant les demandes spécifiques (bactériologie, mycobactérie, mycologie, virologie). Certaines études montrent que les prélèvements pour la recherche de bactéries et de mycobactéries restent appropriés malgré une conservation à température ambiante pendant 72h.
Les résultats sont quantitatifs pour les bactéries avec des seuils de détection variables selon le genre et l'espèce. Ce seuil est à partir de 10^2UFC/ml pour les microorganismes pathogènes

identifiés dans la mucoviscidose (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* par exemple). Les antibiogrammes sont systématiques, l'association de souches sensibles et multi-résistantes d'une même espèce bactérienne est possible. La spectrométrie de masse MALDI-TOF a considérablement amélioré la fiabilité des identifications des bactéries et champignons. Le développement des techniques moléculaires a amélioré la sensibilité de la détection et a permis de raccourcir les délais de réponses pour certains pathogènes. A ce jour, il n'y a pas de recommandations pour préférer une PCR bactérienne, ou l'utilisation de PCR multiplexes bactériennes, chez ces patients peu sécrétants.
Un recours à des techniques moléculaires de type métagénomique ARN16S ou shotgun peut être envisagé dans les cas difficiles. Dans le cas particulier du patient infecté chronique à *P. aeruginosa*, les antibiogrammes peuvent être espacés, car leur valeur prédictive de l'efficacité ou de l'inefficacité clinique des antibiotiques est faible ; la réalisation d'antibiogramme reste recommandée au moins une fois par an pour une surveillance écologique de la résistance aux antibiotiques.
La recherche et l'identification des mycobactéries non tuberculeuses relèvent de protocoles spécifiques (milieux de culture, solides et liquides). Le diagnostic moléculaire se développe sans pouvoir se substituer aux cultures. La prévalence des mycobactéries non tuberculeuses chez les patients mucoviscidosiques varie de 6,6% à 13% en France ; elle augmente avec l'âge. Elles doivent être recherchées systématiquement au moins une fois par an ; cette recherche, difficile chez le jeune enfant, peut débuter dès que l'obtention de sécrétions bronchiques est possible. Le recueil « idéal » est de 2 mL, ce qui est difficile à obtenir en pratique.
La recherche de champignons dans les voies aériennes se fait dans les expectorations qui sont prises en charge au laboratoire de parasitologie-mycologie. Les techniques de recherches sont les cultures complétées de l'identification par spectrométrie de masse. Les PCR sont de plus en plus utilisées et notamment pour *Aspergillus fumigatus*. Un antifongigramme est souhaitable du fait de l'augmentation des résistances qui sont acquises dans le milieu naturel (antifongiques agricoles) ou liées à des traitements antérieurs par les antifongiques azolés.
La recherche de virus n'est pas systématique mais peut être proposée en cas d'exacerbation respiratoire. La recherche se fait par PCR simplex ou multiplex sur un écouvillonnage nasopharyngé, qui est le meilleur mode de recueil. La détection sur les expectorations est également possible.
L'analyse du microbiote respiratoire obtenue par séquençage haut débit reste encore du domaine de la recherche.

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) obtenu à l'occasion d'une fibroscopie bronchique permet d'échantillonner les bronches distales/bronchioles et l'espace alvéolaire. Toutefois, la bronchoscopie est une procédure invasive, nécessitant parfois une anesthésie générale, notamment chez l'enfant. De ce fait, le LBA n'est pas un examen de routine.

Chez les patients symptomatiques, l'expectoration induite donne des résultats équivalents au LBA. Chez les nourrissons asymptomatiques, le traitement guidé par des LBA réguliers n'a pas permis de réduire la prévalence de l'infection par *P. aeruginosa* à l'âge de 5 ans ni l'apparition de lésions pulmonaires scanographiques par rapport à la surveillance standard.

4.3.5.3 Surveillance radiologique

Radiographie thoracique

La radiographie thoracique a l'avantage d'être un examen peu irradiant, peu cher et très accessible. Elle est cependant nettement moins sensible que le scanner et l'IRM pour la détection des anomalies morphologiques liées à la mucoviscidose. La radiographie de profil n'est habituellement pas réalisée car elle est plus irradiante que l'incidence de face et peu utile au clinicien. Le rôle de la radiographie thoracique est principalement limité à l'évaluation des exacerbations pulmonaires.

Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie (TDM) thoracique est la méthode de référence pour l'évaluation morphologique des poumons. Elle est plus sensible que la radiographie thoracique pour la détection et le suivi des anomalies morphologiques pulmonaires liées à la mucoviscidose qui incluent notamment les dilatations bronchiques. La TDM thoracique est réalisée sans injection d'agent de contraste iodé, en dehors du contexte spécifique du bilan d'hémoptysie et doit être acquise à la dose la plus faible acceptable (principe du « as low as reasonably achievable », ALARA). L'acquisition doit être effectuée selon un protocole basse dose (Computed Tomography Dose Index ou CTDI volumique <1 mSv) ou au mieux ultrabasse dose (CTDI volumique d'environ 0.08 mSv, soit l'équivalent de 1.5 à 4 radiographies thoraciques) [4,5]. Il est possible de réaliser une acquisition supplémentaire pour rechercher un piégeage expiratoire qui peut être un signe précoce de l'atteinte morphologique pulmonaire chez les enfants. Cependant cette pratique n'est pas consensuelle car elle augmente la dose d'irradiation et parce que l'utilisation de reconstructions de type minIP (projection des intensités minimum) peut permettre la détection d'une perfusion en mosaïque qui est un signe indirect de piégeage expiratoire sur la TDM en inspiration. Lorsqu'une acquisition complémentaire en expiration est réalisée, elle doit l'être avec un protocole ultrabasse dose. Une alternative envisagée est la réalisation de scanner en expiration à la place du scanner en inspiration.
La TDM thoracique sans injection d'agent de contraste iodé peut également être utilisée dans le cadre des complications comme pour le suivi des patients infectés par mycobactérie atypique ou avant drainage d'un pneumothorax.
Un angioscanner thoracique, c'est-à-dire une TDM avec injection d'agent de contraste iodé à un temps vasculaire, doit être réalisé lors des bilans d'hémoptysie afin de guider l'embolisation artérielle bronchique. Il peut permettre de localiser le saignement grâce à la présence de signes indirects (plages de verre dépoli et dilatations des artères bronchiques) et permettre d'évaluer le nombre et l'origine des artères bronchiques à emboliser.
La TDM a l'avantage d'être la technique offrant la meilleure résolution spatiale et d'être moins longue, moins coûteuse et plus accessible que l'IRM. Il s'agit cependant d'un examen irradiant, ce qui est une limite à la répétition des examens, en particulier en pédiatrie.

Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM proton est basée sur la détection du signal de la molécule d'eau à l'aide d'un champ magnétique. Cette modalité est non irradiante et a fait l'objet de validations

techniques qui l'ont faite considérer comme un outil de soin pour le suivi des personnes atteintes de mucoviscidose. Des séquences dédiées à temps d'écho court ou ultracourt permettent une analyse morphologique des altérations structurales. En complément des évaluations morphologiques, l'IRM permet une caractérisation tissulaire. La séquence pondérée en T2 est particulièrement sensible aux variations associées à l'inflammation active. Une association simple de séquences pondérées en T1 et T2 permet de discriminer les impactions associées à l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), en inversion de signal (signe de l'impaction mucoïde avec inversion de signal), en hypersignal T1 et hyposignal T2.
L'IRM est plus coûteuse que la RT ou la TDM, et nécessite un temps d'acquisition plus long, d'environ 10-15 minutes en fonction des protocoles utilisés. Il existe également des contre-indications spécifiques, telle que la claustrophobie. Par ailleurs, l'accessibilité aux appareils d'IRM est limitée.

Place de l'imagerie dans le suivi annuel

L'imagerie fait partie du bilan annuel des personnes atteintes de mucoviscidose. Cependant, il n'existe pas de consensus actuel sur les modalités d'imagerie à utiliser, à quel rythme et à partir de quel âge. Du fait des utilisations répétées et de l'absence de bénéfice clinique démontré de l'injection d'agent de contraste en TDM et en IRM, les protocoles d'imagerie sont réalisés sans injection en dehors de situations spécifiques. Il est notable cependant que l'imagerie s'intègre de façon complémentaire aux données cliniques, biologiques ou EFR. Elle fait par exemple partie des critères permettant de définir une exacerbation ou de poser le diagnostic d'ABPA. A ce titre la présence d'un bronchocèle dense en TDM à dose standard ou un IMIS en IRM a été reconnue comme permettant d'affirmer le diagnostic d'ABPA en l'absence d'un tableau complet basé sur les autres critères cliniques ou biologiques.
En ce qui concerne l'utilisation de la TDM, il existe cependant un consensus européen sur l'utilisation des doses dites « ultrabasses » et une absence d'indication systématique chez les enfants d'âge pré-scolaire. La TDM, lorsqu'elle est pratiquée, est le plus souvent réalisée vers l'âge de 5-6 ans avec un rythme de surveillance d'environ tous les 2 ou 3 ans. Ce rythme est néanmoins toujours adapté au contexte clinique des patients.
L'IRM n'expose pas aux rayonnements ionisants et peut donc être répétée. Son utilisation est néanmoins moins standardisée que la TDM, avec des séquences d'imagerie qui peuvent être de maturité variable selon les constructeurs. Elle reste également une activité de centre expert avec nécessité de lecteurs avertis.

Imagerie et traitements par modulateurs du CFTR

L'imagerie est un domaine en constante évolution, de même que l'avènement de nouvelles thérapies efficaces viennent bouleverser les pratiques. Certaines données pourraient donc nécessiter d'être réactualisées. Par exemple, il a été rapporté des cas croissants de surpoids, voire d'obésité chez les patients sous modulateurs du CFTR efficace, du fait de l'amélioration des atteintes digestives. Ces données pourraient faire rediscuter la réalisation systématique de TDM ultrabasse dose.

De même, les altérations broncho-pulmonaires sont moins marquées, en particulier le degré d'épaississement des parois bronchiques, les impactions mucoïdes ou encore les

bronchectasies. Les performances diagnostiques de la TDM ultrabasse dose et de l'IRM seront amenées à être précisées. Le rythme de réalisation de l'imagerie sera également probablement modifié par l'introduction précoce des modulateurs de CFTR. Chez l'adulte, la réalisation d'une TDM comparative à un an de traitement paraît justifiée. Chez l'enfant sous modulateurs de CFTR, la fréquence de réalisation des TDM thoraciques reste discutée.

4.3.6 Complications respiratoires aiguës

4.3.6.1 Hémoptysie

Les hémoptysies dans la mucoviscidose, proviennent exclusivement d'un saignement d'origine artérielle bronchique en lien avec une inflammation bronchique chronique consécutive à une infection chronique des voies aériennes. Dans une étude publiée en 2015, décrivant les causes de mortalité des personnes atteintes de mucoviscidose en France de 2007 à 2010, on notait que les hémoptysies représentaient 8,5% des causes de décès des patients non transplantés pulmonaires. Malgré l'avènement des modulateurs de CFTR, la survenue de crachats hémoptoïques reste fréquente. Les hémoptysies massives, en revanche, sont devenues beaucoup plus rares pour les patients traités par modulateur de CFTR mais leur incidence annuelle est inchangée pour les autres patients et se situe autour de 0.8 à 4%. L'incidence des hémoptysies, toutes abondances confondues, relevée dans le Registre français de la mucoviscidose a nettement diminué depuis 2020 (l'année d'apparition de la trithérapie elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) et est passée de 4.7% en 2020 à 2.3% en 2023. Leur survenue est plus fréquente chez l'adulte avec une maladie pulmonaire avancée et notamment en l'absence de traitement par modulateur de CFTR.
L'hémoptysie est souvent associée à une exacerbation, justifie une consultation urgente au CRCM et l'initiation d'une cure antibiotique adaptée à l'infection bronchique chronique du patient. Selon l'abondance de l'hémoptysie, la tolérance clinique du patient et sa fonction respiratoire de base, la prise en charge peut aller de la simple cure antibiotique orale en ambulatoire, à l'hospitalisation en urgence pour surveillance, mise en place d'une double antibiothérapie intraveineuse et le plus souvent, maintien d'une kinésithérapie de drainage bronchique adaptée. L'examen de première intention est l'angioscanner thoracique pour réalisation d'une cartographie des artères bronchiques. En cas d'hémoptysie massive ou avec signes de mauvaise tolérance et/ou récurrente avec une fonction respiratoire altérée (VEMS<40%) et/ou l'absence de traitement modulateur de CFTR, une artério-embolisation bronchique doit être discutée et réalisée par une équipe entraînée.
Dans les cas d'hémoptysies non massives, l'utilisation d'aérosols d'acide tranexamique peut être considérée. L'endoscopie bronchique est habituellement déconseillée compte tenu de sa faible rentabilité et du risque d'aggravation de l'état respiratoire lors de la procédure.

4.3.6.2 Pneumothorax

Le pneumothorax est une complication encore plus rare avec une incidence annuelle de 0.3% relevée en 2023 dans le Registre français de la mucoviscidose. Il est plus fréquent chez l'adulte avec une maladie pulmonaire avancée, et est un facteur de morbi-mortalité important.
La découverte d'un pneumothorax chez un patient mucoviscidosique, qu'il soit spontané ou traumatique, nécessite le plus souvent une hospitalisation pour surveillance, l'initiation d'un

traitement antibiotique, et, une fois drainé, la poursuite d'une kinésithérapie respiratoire ≪ experte≫ en cas d'encombrement bronchique important. Lorsque le drainage simple ne suffit pas, la chirurgie pleurale, le plus souvent par thoracoscopie, permet la réalisation d'une symphyse pleurale et doit être privilégiée par rapport à tout autre geste pleural, notamment un talcage qui pourrait compromettre une éventuelle transplantation pulmonaire dans le futur.

4.3.6.3 Insuffisance respiratoire aiguë

Elle peut être la conséquence d'une exacerbation, d'une hémoptysie ou d'un pneumothorax, et ce d'autant plus s'il existe une limitation ventilatoire pré-existante. Le risque chez les patients avec une atteinte respiratoire sévère préexistante est le développement plus ou moins rapide d'une hypoxémie et d'une hypercapnie. Il est important de souligner qu'une insuffisance respiratoire aiguë peut survenir également en l'absence d'atteinte respiratoire sous-jacente. L'hypoxémie est facilement diagnostiquée à l'aide d'un saturomètre, il est cependant important de réaliser des gaz du sang afin d'évaluer la capnie et le niveau de compensation rénale grâce au taux de bicarbonates et le pH sanguin. A noter que le pH est souvent normal ou alcalin, du fait de l'alcalose métabolique de la mucoviscidose, même en cas d'insuffisance respiratoire aiguë grave, l'acidose respiratoire ne survenant qu'en cas d'hypercapnie majeure de survenue rapide.
En présence d'une hypoxémie, il faut rapidement introduire une oxygénothérapie qui peut aller jusqu'à l'oxygénothérapie à haut débit en cas d'hypoxémie réfractaire ou d'hypercapnie modérée initiale. L'hypoxémie de la mucoviscidose est habituellement modérée : la nécessité d'un débit d'oxygène ≥ 3 l/min est un facteur de gravité majeure. L'oxygénothérapie doit être monitorée par la mesure de SpO_2, de la fréquence respiratoire, du niveau de conscience et de la réalisation de gaz du sang pour mesure de la capnie. En cas d'hypercapnie initiale majeure ou de développement d'une acidose respiratoire malgré le début de la prise en charge, il faut alors introduire un support ventilatoire par ventilation non invasive au masque facial. En cas d'échec des précédentes mesures, on peut être contraint à réaliser une ventilation mécanique par intubation orotrachéale ; dans cette situation il est conseillé d'évaluer les possibilités de transplantation pulmonaire.

4.3.7 Atteinte respiratoire sévère

4.3.7.1 Insuffisance respiratoire chronique

En cas d'atteinte respiratoire sévère (VEMS < 40% de la valeur prédite en période stable, antécédent de séjour en unité de soins intensifs pour insuffisance respiratoire, dyspnée d'effort importante stade III voire IV), une insuffisance respiratoire chronique doit être recherchée, avec une attention particulière portée sur :

- Le besoin d'une oxygénothérapie au repos, à l'effort et/ou nocturne
- La présence d'une hypercapnie
- L'existence ou non d'une hypertension pulmonaire

L'évaluation requiert une gazométrie artérielle, un test de marche de 6 minutes, une oxymétrie nocturne éventuellement associée à une capnographie nocturne, et une échographie cardiaque.

L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée si :

- PaO2 <8 kPa (60,mmHg) ou SpO2% ≤ 90 % en air ambiant ;

- désaturation artérielle nocturne (SpO2% ≤ 90 % plus de 10 % de la durée de l'enregistrement).
  Une oxygénothérapie de déambulation peut être proposée en cas de désaturation à l'effort. Il n'existe pas de seuil recommandé en dessous duquel une oxygénothérapie doit être prescrite. Cela est laissé à l'appréciation du médecin.

A l'état stable la ventilation non invasive (VNI) est indiquée en cas d'hypoventilation alvéolaire chronique. Il existe des propositions de seuil de PaCO2 pour aider à poser l'indication d'une VNI :

- Hypercapnie symptomatique avec :

- PaCO2 ≥ 7,3 kPa (55 mmHg)
- ou PaCO2 6,7-7,2 kPa (50–54 mmHg) et désaturation nocturne
- ou PaCO2 6,7-7,2 kPa et ≥ 2 hospitalisations dans l'année pour insuffisance respiratoire hypercapnique.

Une VNI peut aussi être instaurée dans certains cas pour aide au drainage et pour repos musculaire respiratoire.
La réadaptation respiratoire est essentielle dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique, de même que la mise à jour des vaccinations contre les pathogènes respiratoires (grippe, pneumocoque).
L'indication de la transplantation pulmonaire est discutée en cas d'atteinte respiratoire sévère. Elle nécessite un bilan et une prise en charge spécifiques.
Un accompagnement psychologique, et une prise en charge palliative en l'absence de projet de transplantation, sont proposés.

4.3.7.2 Avant une transplantation pulmonaire

Annonce de la proposition de greffe pulmonaire

Le nombre de transplantations pulmonaires pour mucoviscidose a considérablement diminué depuis l'apparition de la trithérapie Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI). Cependant certains patients relèvent encore de cette thérapeutique, qu'ils soient ou non traités par modulateurs de CFTR. Le projet de greffe pulmonaire doit être abordé lorsque l'atteinte respiratoire est considérée comme sévère et pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court ou à moyen terme. Des critères objectifs aident le praticien à déterminer quand un patient doit être adressé au centre de greffe pour évaluation :

- VEMS<30% chez l'adulte ou <40% chez l'enfant
- VEMS<50% et déclin rapide de la fonction respiratoire sur les derniers mois

- VEMS<40% chez l'adulte ou <50% chez l'enfant avec au moins un des éléments suivants :
  - Distance < 400 m au test de marche de 6 minutes
  - PaCO2 > 50 mmHg
  - Hypoxémie de repos ou à l'effort
  - Hypertension pulmonaire
  - Aggravation de l'état nutritionnel malgré la prise en charge nutritionnelle optimale
  - > 2 exacerbations par an nécessitant des antibiothérapies IV
  - Hémoptysie de grande abondance (>240 ml) nécessitant une artério embolisation bronchique
  - Pneumothorax

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. Le patient est vu d'abord en consultation, puis le médecin transplanteur détermine s'il faut organiser d'emblée le bilan pré greffe ou si ce dernier peut être différé.

Bilan pré-greffe

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 problématiques à prendre en compte dans l'indication éventuelle de la transplantation (contre-indications temporaires) et de déceler de possibles contre-indications absolues. Il permet aussi de préparer le patient à la greffe et de tisser un lien de confiance qui facilitera la prise en charge ultérieure avec le patient et sa famille.
Après la réalisation du bilan pré-greffe, le dossier du patient est discuté à l'occasion d'une réunion pluridisciplinaire afin de décider de la date d'inscription sur liste et de la priorisation éventuelle du patient.

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 transplanteur et le CRCM d'origine du patient selon des habitudes de répartition des tâches locales et de l'état du patient.

4.3.7.3 Après une transplantation pulmonaire

Après la transplantation, le plus souvent les deux premières années, le centre transplanteur assure la responsabilité du suivi du patient. A distance de la greffe, une partie de la surveillance peut éventuellement être déléguée par le centre transplanteur 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.

Chez les patients transplantés pulmonaires, le suivi doit intégrer la surveillance du greffon pulmonaire et de l'immunosuppression, le dépistage et le suivi des comorbidités extra-pulmonaires liées à la transplantation, le dépistage et le suivi des comorbidités extra-respiratoires de la mucoviscidose.
L'organisation de ce suivi a été récemment reprécisée dans une proposition d'organisation du suivi partagé qui implique une étroite collaboration avec les CRCM d'origine.
Le tableau présenté en Annexe 14 ne détaille volontairement pas :

- Le suivi spécifique du greffon, mission du centre de transplantation pulmonaire (TP).
- Le lieu où devront être réalisés les examens de suivi (centre de TP ou CRCM de proximité) du fait des disparités d'organisation des centres sur le territoire.

Le dépistage et le suivi des atteintes extra-respiratoires de la mucoviscidose ne diffère le plus souvent pas sur le plan du rythme de celui des patients non transplantés mais les problématiques peuvent être différentes sur certains aspects :

- Majoration du risque d'insuffisance rénale par toxicité des anticalcineurines
- Majoration du risque de diabète et de ses complications
- Majoration du risque de cancers
- Accélération possible de la perte osseuse
- Problématiques nutritionnelles et d'image de soi parfois différentes (prise de poids après transplantation, alopécie, etc.)
- Problématiques socio-professionnelles et psychologiques différentes

Les problématiques spécifiques de la grossesse après transplantation pour mucoviscidose et de la fin de vie ne sont pas abordées ici.

4.3.8 Prise en charge nutritionnelle et digestive

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, l'état nutritionnel est significativement lié à la qualité de vie, au pronostic respiratoire et à la survie. A tous les âges de la vie, il est ainsi un élément majeur de préservation du « capital santé ». Il importe donc d'éviter une dénutrition/malnutrition, en particulier lorsque la maladie s'aggrave, mais aussi, à l'inverse, d'éviter un surpoids ou une obésité, par exemple lorsque l'état de santé s'améliore sous traitement modulateur. Les recommandations nutritionnelles jusqu'alors essentiellement quantitatives incluent aussi aujourd'hui les paramètres qualitatifs d'une bonne alimentation, saine et équilibrée, comme dans la population générale.
La mesure systématique des paramètres anthropométriques (au minimum le poids et la taille), l'évaluation des rapports poids/âge, taille/âge chez l'enfant, du rapport poids/taille chez l'enfant jusqu'à l'âge de 2 ans, et le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte doivent donc être réalisés lors de chaque consultation et hospitalisation.
La consultation diététique spécialisée, au minimum tous les 6 mois chez l'enfant et tous les ans chez l'adulte, doit être rapprochée en cas de modification de l'état nutritionnel (dégradation ou prise de poids excessive).
Dès la confirmation du diagnostic de mucoviscidose, le plus souvent au décours du dépistage néonatal, il faut rechercher une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) définie par un dosage d'élastase fécale inférieur à 200 µg/g de selles. Si ce dosage est normal, il faudra le répéter régulièrement, idéalement tous les ans, *a fortiori* en cas d'apparition de signes évocateurs d'une IPE (stéatorrhée, retard de croissance, perte de poids).

4.3.8.1 Alimentation du jeune enfant

Un bon état nutritionnel dans les premières années de vie est un facteur pronostique de meilleure fonction respiratoire à l'âge adulte. Chez l'enfant, il faut maintenir et rattraper, le cas échéant, une croissance à vitesse normale et la plus proche possible de la médiane pour le poids et la taille, selon le sexe et l'âge, avec les objectifs d'un rapport poids/taille supérieur au 50ème percentile chez l'enfant de moins de 2 ans et d'un IMC supérieur ou égal au 50ème percentile après l'âge de 2 ans. Pour éviter de sur- ou sous-estimer la croissance, il est utile de tenir compte de la taille cible de l'enfant.
Il faut toutefois éviter de se focaliser sur la seule prise de poids pour limiter le stress parental et les troubles du comportement alimentaire chez l'enfant. L'alimentation du jeune enfant prédit en effet les habitudes alimentaires à long terme. Un comportement alimentaire sain doit être encouragé dès le plus jeune âge afin de promouvoir une bonne relation à l'alimentation et une image du corps positive chez l'enfant plus grand et l'adulte.

1) **Alimentation du nourrisson (dépisté)**
   - L'allaitement maternel est encouragé comme pour tous les nourrissons ; s'il n'est pas possible ou non souhaité, des formules lactées classiques sont recommandées.
   - Dans la situation particulière de souffrance intestinale (ileus méconial ou résection intestinale qui constitue un facteur de risque supplémentaire de carences nutritionnelles), on privilégie des formules spécifiques à base d'hydrolysats de protéines voire d'acides aminés.
   - Une supplémentation en sel (NaCl) est débutée rapidement (1-2 mmol/kg/j) même en cas d'allaitement maternel (les besoins en sel sont augmentés en cas de fièvre, de forte chaleur, de vomissements, de diarrhée, d'exacerbation respiratoire, de tachypnée). Les parents peuvent solliciter le CRCM lorsque les prises s'avèrent difficiles pour les enfants allaités.
   - Les extraits pancréatiques (EP) sont débutés rapidement en cas d'IPE ; leur posologie est à adapter à la croissance de l'enfant et la présence de signes cliniques évoquant une IPE mal contrôlée (douleurs abdominales, diarrhée, mauvaise prise pondérale), pouvant dépasser les doses recommandées par l'AMM.
   - Une supplémentation en vitamines liposolubles est prescrite lors du diagnostic, adaptée secondairement aux dosages sériques réalisés 3 à 6 mois après initiation de la supplémentation vitaminique et des EP ou après modification de posologie chez les patients avec IPE ; des dosages sériques sont réalisés au moins une fois par an chez tous les patients (la concentration sérique souhaitée pour la 25OH vitamine D est de 20 à 50 ng/ml). Les doses utilisées pour atteindre des taux sériques optimaux dépassent parfois celles prévues dans l'AMM.
   - La diversification alimentaire se fait à l'âge habituellement recommandé (4 à 6 mois), encourageant une alimentation saine et équilibrée, toujours enrichie en sel en l'absence de traitement modulateur efficace.
   - Un enrichissement calorique est proposé si les objectifs de croissance pour l'âge ne sont pas atteints, dans le respect d'une alimentation équilibrée (ajout de glucides, lipides, protéines ou possibilité de proposer des préparations spécifiques comme l'INFATRINI® jusqu'à 1 an).

- Le suivi régulier et rapproché des nourrissons par le diététicien est essentiel lors des changements d'alimentation (sevrage de l'allaitement maternel, diversification alimentaire) et pour l'adaptation de la posologie des EP au fil du temps et des changements.
- Un bilan nutritionnel biologique doit être réalisé lors d'une consultation entre 3 et 6 mois, et répété à 1 an et à 2 ans.

2) Alimentation de l'enfant à partir de 2 ans

- Les consultations et le suivi diététique systématiques et réguliers en lien avec l'équipe médicale du CRCM restent indispensables.
- L'alimentation doit être hypercalorique par rapport aux besoins d'un enfant du même âge si les objectifs de croissance ne sont pas atteints mais elle doit rester équilibrée et saine.
- Des supplémentations sont prescrites en vitamines liposolubles, en sel (NaCl) et si besoin en oligo-éléments, à adapter aux taux sériques pour les vitamines.
- Les besoins en sel sont augmentés en cas de fièvre, de forte chaleur, de vomissements, de diarrhée, d'exacerbation respiratoire, d'activités physiques ; ils sont habituellement couverts par une supplémentation de 1-2 mmol/kg/j
- Chez les enfants avec une IPE, la posologie des EP est à adapter à la croissance et la présence de signes cliniques évoquant une IPE mal contrôlée (douleurs abdominales, diarrhée, mauvaise prise pondérale).
- Si les signes d'IPE persistent malgré une optimisation des extraits pancréatiques, un traitement par inhibiteur de la pompe à protons peut être essayé, favorisant l'action des EP en milieu moins acide.

3) En cas de dégradation de l'état nutritionnel malgré une alimentation enrichie et des extraits pancréatiques adaptés

- Le suivi diététique spécialisé doit être renforcé.
- Il convient de rechercher des troubles alimentaires pédiatriques, une dégradation de l'état respiratoire, à partir de 10 ans un diabète ou d'autres pathologies associées justifiant une prise en charge adaptée.
- Des compléments nutritionnels oraux peuvent être proposés chez l'enfant.
- Une Nutrition Entérale (NE) par sonde naso-gastrique ou gastrostomie est discutée chez le nourrisson ou l'enfant en cas de rapport P/T < 85% avec échec des mesures précédentes.
- La nutrition parentérale est réservée aux nourrissons qui présentent une incompétence digestive, après chirurgie pour ileus méconial et aux situations d'échec de la NE, en particulier dans le cadre d'un programme de réhabilitation pré-transplantation.

4) Particularités sous modulateur de CFTR (en particulier sous Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI))

- Une éducation et des conseils diététiques doivent être dispensés avant de débuter le traitement modulateur : modalités de prise du traitement avec un repas contenant suffisamment de graisses mais sans excès, alimentation saine et équilibrée à préserver, réduction des apports en sel le plus souvent, prévention des changements de comportement alimentaire et des effets du traitement avec un risque de prise de poids excessive et donc de conséquences cardio-vasculaires.

- Le suivi diététique doit être rapproché après le début du traitement notamment chez l'enfant pour ajuster les apports caloriques à l'évolution de la croissance qui peut s'accélérer et la posologie des EP à une alimentation et des besoins différents.
- L'amélioration possible de l'absorption intestinale et de l'IPE sous ETI justifie de contrôler régulièrement le dosage de l'élastase fécale.
- Les taux sériques de vitamines A, D et E doivent être contrôlés 3 à 6 mois après le début du traitement modulateur pour adapter les supplémentations (cas d'hypervitaminose A avec hypertension intracranienne sous ETI) ainsi qu'en cas de modification de posologie d'ETI.
- Le contrôle du test de la sueur et le contrôle régulier du ionogramme urinaire guident la supplémentation en sel qui peut habituellement être diminuée voire interrompue si le test de la sueur est normalisé.

4.3.8.2 Maintenir un bon état nutritionnel et de bonnes habitudes alimentaires tout au long de la vie

- Points clés et messages préventifs.

Le surpoids et l'obésité sont observés chez 6 à 33% des personnes atteintes de mucoviscidose. A la prévention indispensable de la dénutrition s'ajoute actuellement celle contre le gain pondéral excessif apparu depuis la généralisation de l'utilisation des modulateurs de CFTR.
La mesure systématique des paramètres anthropométriques (au minimum poids, taille, périmètre crânien en Z score), du rapport poids/taille (poids mesuré sur poids attendu pour la taille) chez l'enfant, de l'IMC chez l'enfant et l'adulte, doivent être réalisés lors de chaque consultation ou hospitalisation en fonction de l'âge du patient. La consultation diététique, au minimum annuelle, doit être rapprochée en cas de dégradation de l'état nutritionnel. Un recueil alimentaire sur les trois derniers jours prépare à cette évaluation. Des troubles de l'oralité chez le nourrisson, une altération du statut respiratoire, un diabète, une pathologie inflammatoire digestive, doivent être recherchés devant une dénutrition.

- Prévention du risque cardiovasculaire.

Avec l'amélioration du pronostic vital, le risque de maladie cardiovasculaire liée au dysfonctionnement du CFTR, à l'inflammation chronique, à la malnutrition, au vieillissement et à l'hyperglycémie augmente. Les conseils nutritionnels sont donc essentiels et variables avec les traitements associés. Ainsi en l'absence de traitement par modulateurs, une supplémentation en sel reste nécessaire et régulièrement évaluée.
De la même façon, l'impact du traitement par modulateur du CFTR sur la réduction de la perte de sel par la sueur doit être pris en compte chez les patients dont le test de la sueur est normalisé ou intermédiaire.
La pression artérielle doit également être mesurée à chaque visite pour les personnes sous traitement modulateur du CFTR.
Enfin, une activité physique, adaptée à la fonction respiratoire, doit être préconisée dès le plus jeune âge pour limiter les risques cardiovasculaires.

- Prévention surpoids et obésité

Le surpoids est défini chez l'enfant de plus deux ans par un IMC entre le 85 et le 94.9^{éme} percentile et chez l'adulte par un IMC entre 25 et 29.9 kg/m^2.
L'obésité est définie chez l'enfant de plus de deux ans par un IMC ≥ 95^{éme} percentile et chez l'adulte par un IMC ≥ 30 kg/m^2.
Le surpoids et l'obésité chez les personnes atteintes de mucoviscidose sont plus fréquemment retrouvés chez les patients suffisants pancréatiques, chez ceux ayant eu un diagnostic tardif, chez les hommes et ceux évoluant dans un milieu social défavorisé. Le surpoids et l'obésité sont associés à la survenue d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, de diabète et de stéatose hépatique. La prévention de la prise pondérale excessive doit débuter par des conseils diététiques avant l'initiation des traitements par modulateurs. Si besoin, un suivi régulier nutritionnel par un(e) diététicien(ne) pour adapter les apports et soutenir les efforts réalisés doit pouvoir être proposé à chaque consultation.

4.3.8.3 Opothérapie pancréatique

Actuellement, 80% des patients pris en charge en France et en Europe présentent une insuffisance pancréatique exocrine (IPE). L'IPE apparaît habituellement *in utero*. Le diagnostic repose sur le dosage de l'élastase pancréatique dans les selles avec un taux ≤200 µg/g de selles. Ce dosage doit être réalisé dès le diagnostic au décours du dépistage néonatal. Chez les patients suffisants pancréatiques, un contrôle est nécessaire régulièrement et devant la survenue de symptômes évocateurs d'une IPE (mauvaise croissance staturo-pondérale, diarrhée chronique et douleurs abdominales). Il existe plusieurs formulations d'opothérapie substitutive. Elles varient en termes de concentration, de contenu et de forme. Les doses recommandées varient en fonction de l'âge. La dose est à adapter en fonction de la croissance de l'enfant et de la présence des signes cliniques d'IPE ; la répartition pluriquotidienne des doses permet de couvrir l'ensemble du nycthémère.
La définition d'une dose maximale d'extraits pancréatiques repose sur des données anciennes de personnes ayant présentées une colite fibrosante compliquant la prise de doses importantes d'EP (> 10 000 UI/Kg/j). Du fait de son caractère exceptionnel, la priorité doit être donnée au contrôle de l'IPE, quitte à aller au-delà de la dose de 10 000 UI/kg/j décrite par le passé comme associée à cette complication.
Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut être associé à l'opothérapie substitutive en présence de persistance des signes d'IPE malgré une dose optimale. Si le patient nécessite une nutrition entérale nocturne, l'opothérapie substitutive a une efficacité maximale lorsque l'opothérapie est donnée juste avant le début de la nutrition et la nuit si le patient se réveille.
Actuellement les données sont insuffisantes pour déterminer l'effet des modulateurs sur l'IPE ; l'IPE semble persister chez les patients traités par les modulateurs de CFTR à l'exception d'une amélioration constatée chez certains jeunes enfants chez qui le traitement modulateur est débuté précocement. Un dosage de l'élastase fécale chez l'enfant permet d'évaluer une possible restauration de la fonction pancréatique exocrine en particulier si le traitement est débuté *in utero* chez la mère en cas de dépistage anténatal ou chez l'enfant bénéficiant dès le plus jeune âge d'un traitement par modulateurs. Sous modulateurs une réduction des doses d'opothérapie est à réaliser en fonction des symptômes cliniques et des signes biologiques d'IPE (dosages vitamines A, D, E, et signes biologiques de carence en vitamine K). Chez l'adulte, les doses d'opothérapie sont revues : soit à la hausse, soit à la

baisse en fonction des symptômes cliniques et de la prise alimentaire. Chez certains patients le fractionnement de la prise devient nécessaire même si le repas n'excède pas trente minutes (moins fréquent avant les modulateurs).

Âge	Supplémentation
0-12 mois	2000 -4000 UI lipase/120 ml de lait 2000 UI lipase / gramme de lipides
1-4 Ans	2000 - 4000 UI lipase / gramme de lipides Dose maximale suggérée: 10 000 U lipase /kg/ j
> 4 ans et adultes	Dose initiale : 500 UI lipase /kg/repas Dose maximale suggérée: 10 000 U lipase /kg/ j 1000 -2500 UI lipase /kg/repas 2000 - 4000 UI lipase /g de lipides/j

4.3.8.4 Surveillance de l'état nutritionnel

Chez les enfants de moins d'un an, une surveillance du poids, de la taille, du périmètre crânien est indispensable à chaque consultation. Une surveillance tous les trois mois est ensuite recommandée. Cette surveillance a pour objectif d'adapter les apports nutritionnels en fonction de la courbe staturo-pondérale et le poids pour la taille exprimée en percentile avant l'âge de deux ans et l'IMC après deux ans. Avant deux ans, l'objectif est d'obtenir un poids pour la taille supérieure au 50^{éme} percentile, c'est-à-dire de maintenir ou rattraper le cas échéant une croissance à vitesse normale la plus proche possible de la médiane pour le sexe et l'âge en poids et en taille. Après deux ans, une évaluation de la croissance staturo-pondérale (poids, taille et IMC) à chaque visite jusqu'à l'âge de 18 ans pour obtenir un IMC ≥ 50^{éme} percentile et une courbe staturo-pondérale harmonieuse. La taille de l'enfant devant être interprétée en fonction de la taille des parents si elle est connue (calcul de la taille cible). Chez l'adulte une surveillance de l'IMC est indiquée à chaque visite. L'objectif est d'obtenir un IMC proche de 22 et 23 kg/m^2 respectivement chez les femmes et chez les hommes. L'évaluation régulière de la masse grasse et de la masse maigre est parfois nécessaire en plus de l'IMC chez les patients dénutris ou pour lesquels l'IMC est normal ou élevé mais dont la fonction respiratoire est mauvaise. En effet, il existe une corrélation entre la fonction respiratoire et la répartition de la masse grasse/ masse maigre ; de plus un IMC normal n'exclut pas une dénutrition. Les outils de mesure de la masse grasse et maigre sont fonction des moyens à disposition, de l'âge du patient et de son état d'hydratation (impédancemétrie, absorptiométrie).

4.3.9 Accompagnement psychologique des personnes atteintes de mucoviscidose

- **<u>Évaluation et prise en charge psychologique</u>**

L'accompagnement psychologique fait partie intégrante de la prise en charge pluridisciplinaire des personnes atteintes de mucoviscidose tout au long du parcours de soins et de vie (Conway et *al*., 2014). Il peut s'agir d'un avis ponctuel ou d'un suivi régulier pour accompagner les soins médicaux dans le cadre d'une prise en charge globale de la

mucoviscidose. Au besoin, l'avis d'un psychiatre ou pédopsychiatre doit pouvoir être sollicité. La prise en compte de la santé mentale des patients et de leurs proches doit cependant rester une préoccupation partagée par l'ensemble des professionnels intervenant dans la prise en charge.
Il sera entre autres important :

- de recueillir les antécédents psychologiques/psychiatriques, les éventuelles consommations de toxiques, les événements traumatiques, le soutien social et les projets de vie, les ressources et les fragilités internes et externes du patient
- de maintenir cette attention à la dimension psychique tout au long du parcours de soin et particulièrement lors des complications (diabète, infections sévères, attente de transplantation ou période post transplantation…), de l'augmentation des soins (oxygénothérapie, alimentation entérale..), de difficultés d'observance par exemple.
- d'être particulièrement attentifs à la possible survenue de troubles de l'adaptation à chacune des grandes étapes de la vie : vie scolaire, adolescence, transition du service pédiatrique au service adulte, projets de vie, parentalité (parcours PMA, grossesse, post-partum), vieillissement ou lors de l'annonce d'un besoin de greffe

- **<u>Dépistage des troubles psychiques</u>**

Les études sur la santé mentale des patients souffrant de mucoviscidose ont mis en évidence des risques accrus de dépression et d'anxiété tant chez les patients que chez leurs aidants. Ainsi, il est recommandé d'utiliser des outils de dépistage systématique de type auto-questionnaires pour évaluer les symptômes dépressifs et anxieux à raison d'une fois par an au minimum. Les outils les plus utilisés sont (à partir de 12 ans): la PHQ9 pour la dépression et la GAD-7 pour l'anxiété. Ces outils ne permettent pas d'établir formellement un diagnostic. Ainsi les patients présentant un score au-dessus des seuils (>9 pour la PHQ-9 et >7 pour la GAD-7) doivent pouvoir être orientés vers une évaluation clinique qui seule permet d'établir et de préciser le trouble présenté. Il faut également être vigilant à l'item numéro 9 de la PHQ-9 qui évalue les idées suicidaires et savoir proposer une évaluation rapide plus approfondie si le score à cet item est ≥1.

- **<u>Prise en charge des troubles psychiatriques caractérisés</u>**

Pour les patients présentant un syndrome dépressif modéré ou un trouble anxieux modéré, un traitement psychothérapeutique est recommandé en première intention. Pour les troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge pharmacologique (dépression sévère, troubles anxieux sévères ou résistants aux approches psychothérapeutiques …), les recommandations en population générale s'appliquent tout en gardant une vigilance particulière :

- aux risques d'interactions médicamenteuses et notamment :
    - du lumacaftor avec le citalopram, escitalopram et la sertraline (accélération du métabolisme de ces antidépresseurs, possible baisse de leur efficacité nécessitant une adaptation de dose).

- de la contre-indication de l'association du linezolide avec les antidépresseurs à action sérotoninergique en raison de la possibilité d'apparition d'un syndrome sérotoninergique
- des risques d'allongement du QT avec l'escitalopram et le citalopram chez les patients ayant des troubles électrolytiques, un allongement du QT préexistant ou une co-prescription de médicaments susceptibles d'allonger le QT (macrolides…).

- aux risques de modification de l'absorption des psychotropes en lien avec les troubles digestifs (possibilité de dosages sériques des psychotropes).
- à la tolérance des traitements psychotropes (prise de poids, troubles sexuels, troubles hépatiques…).

- **<u>Les modulateurs CFTR et la santé mentale</u>**

A l'introduction des modulateurs CFTR, il a été rapporté la survenue des symptômes suivants : symptômes dépressifs, idées suicidaires, anxiété, insomnie, troubles cognitifs non spécifiques (brouillard cognitif) dans les trois premiers mois. Il n'existe pas à ce jour de stratégie consensuelle établie dans la prise en charge de cette situation. Une prise en charge symptomatique par une approche psychothérapeutique et/ou psychopharmacologique appropriée est à envisager. Une diminution de la posologie a pu parfois être proposée, semblant permettre une diminution des plaintes neuropsychiques sans dégradation sur le plan somatique. Il n'y a néanmoins aucune certitude que cette approche soit adaptée car il n'est pas montré que les effets indésirables de l'ETI soient dose-dépendant. Il est important de rappeler que, dans l'ensemble, la santé mentale des patients sous modulateurs CFTR s'améliore et que l'apparition de ce type de symptômes ne concernerait que 10 à 20% des patients.
La causalité précise de ces manifestations reste à préciser.
Au vu de ces éléments, nous pouvons émettre les recommandations suivantes :

- Réaliser une évaluation psychologique avant l'introduction des modulateurs CFTR et rechercher des antécédents de tels troubles.
- Informer les patients et leurs proches es connaissances actuelles sur de tels symptômes (recommandations de l'agence européenne du médicament, résumés des caractéristiques du produit)
- Vérifier l'absence d'interaction entre les psychotropes et les modulateurs.
- Etre particulièrement attentif dans le suivi des difficultés psychiques ou cognitives pouvant apparaître ou se majorer dans les trois premiers mois du traitement par modulateur.
- Adapter le rythme du suivi tout en prenant en compte le vécu et le parcours du patient pour lui permettre une adaptation progressive.
- Proposer un soutien psychologique pour les patients et les aidants pour faire face à la maladie en cas de symptôme inhabituel et persistant.
- Mobiliser des ressources et soutenir l'élaboration de nouveaux projets, chez les patients.
- Accorder également une vigilance particulière aux patients non répondeurs aux modulateurs de CFTR qui peuvent également rencontrer des difficultés psychiques accrues (par affaiblissement du sentiment d'appartenance à la communauté des personnes vivant avec une mucoviscidose).

4.4 Rôle de l'aidant

La mucoviscidose est une maladie qui peut être longtemps invisible et silencieuse, ce qui peut rendre difficile la reconnaissance de la place fondamentale de l'aidant.
D'autant qu'au fil des années, à côté des parents, c'est tout le cercle proche de la personne malade qui est impacté par la maladie : frères et sœurs, grands-parents, conjoint, proches aidants mais également les enfants des patients, chacun joue un rôle et subit la maladie.

La mucoviscidose est une maladie invalidante et bien souvent envahissante. La complexité de la prise en charge, sa pluridisciplinarité renforcée par une augmentation de l'espérance de vie des patients et l'apparition de comorbidités alourdit la charge des aidants. Leur engagement doit se faire à plus long terme, de façon plus spécialisée et coordonnée.
Au cours de l'existence il peut apparaître une communauté d'aidants jouant des rôles complémentaires auprès de la personne atteinte de mucoviscidose. Cet entourage n'est plus incarné forcément par une seule personne et c'est une évolution à prendre en compte.

Les aidants agissent simultanément dans deux domaines :

- Celui du soin :

En assurant des fonctions de coordination de soins et parfois de leur suppléance (kinésithérapie, gestion, préparation et administration des médicaments au quotidien, …) , accompagnement du patient aux différentes consultations, surveillance des effets attendus et/ou indésirables des traitements, reconnaissance des signes d'alerte voire d'urgence et mise en place des mesures adéquates pour y faire face (gestes adaptés immédiats, appel aux soignants, au SAMU, acceptation d'une hospitalisation...), coordination des interventions des professionnels de santé. Le rôle de l'aidant est souvent aussi celui d'être la personne de confiance. Il doit donc être en capacité de participer, avec la personne concernée, aux discussions relatives au choix éclairé du(des) traitement(s) par le patient.

- Celui du prendre soin :

Avec une vigilance et une aide accrue dans la vie quotidienne : hygiène renforcée, surveillance et stimulation nutritionnelle (nécessité d'un apport calorique important), soutien moral du patient, aide aux démarches administratives et d'accès aux droits.

Le cumul de ces charges, qui aboutit parfois à des situations instables et souvent imprévisibles inscrites dans la durée, implique une attention continue et de l'anxiété, ce qui peut générer des périodes d'épuisement, des troubles de santé physique ou psychique. Cette préoccupation constante altère la vie familiale, conjugale et sociale, l'activité professionnelle, et souvent le niveau de vie.
Pour ces raisons, le(s) proche(s) aidant(s) en particulier ou leur famille doi(ven)t être accompagné(s) par l'équipe du CRCM et par les professionnels du secteur médico-social de proximité afin qu'il(s) puisse(nt) concilier leur fonction d'aidant et leur vie quotidienne.

Le recueil de l'expérience des aidants recèle souvent des pistes d'amélioration pour les équipes soignantes, au même titre que l'expérience patient elle-même. Ce sont deux pistes importantes à explorer dans les CRCM afin d'adapter les prises en charges aux besoins exprimés par les patients.

4.5 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 deux associations nationales de lutte contre la mucoviscidose : Vaincre la Mucoviscidose (VLM) et l'Association Gregory Lemarchal (AGL). Elles sont complémentaires et 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.

VLM est la seule association agréée au niveau national pour représenter les usagers dans les instances hospitalières ou publiques. Plusieurs de ses bénévoles sont d'ailleurs représentants des usagers dans des établissements de santé.

L'association agit en finançant des projets de recherche ou d'amélioration des soins proposés par les équipes, en renforçant les équipes par le financement de postes, mais aussi en impulsant certains projets, notamment sur des thématiques et besoins non couverts, ou pour améliorer la qualité de vie.

Pour cela, l'association œuvre en collaboration rapprochée avec les chercheurs et les équipes de soins, et participe aux instances de gouvernance des différents comités mis en place dans le cadre de la filière de santé Maladie Rare Muco-CFTR.

VLM est responsable de la mise en œuvre du Registre Français de la Mucoviscidose, qui est un élément essentiel de recueil de données et participe efficacement à étayer les projets de soin ou de recherche.

L'association VLM intervient également auprès des soignants par des formations (en kinésithérapie), l'organisation de journées de partages de pratiques ou de journées scientifiques, l'accélération de la mise sur le marché de médicaments innovants.

L'association VLM agit également pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches en développant des aides et programmes afin de répondre à leurs besoins spécifiques :

- Accompagnement individuel aux démarches administratives (ouverture et maintien des droits pour les patients et les parents, notamment Allocation Adulte Handicapé et Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé)
- Aides financières pour compenser les difficultés financières et la précarité que la maladie provoque du fait de moindres ressources financières ou de dépenses plus importantes (dépenses pour les restes à charge en santé, financement du soutien psychologique, aides financières ponctuelles),
- Organisation d'évènements thématiques et de rencontres afin de soutenir les personnes malades et leurs proches (journée des familles, rencontre des grands-parents, rencontre annuelle des patients adultes, soutien psychologique, organisation d'échanges entre pairs).
- Programme d'accompagnement à l'insertion et à la réinsertion professionnelle pour les patients et les proches

VLM assure un fort volet d'écoute des patients et de leurs proches, et s'efforce par ailleurs d'informer régulièrement les familles touchées ainsi que les professionnels de santé et les chercheurs et de sensibiliser le grand public à cette maladie.

Elle s'appuie pour cela sur les équipes des implantations locales pour offrir un contact et des événements de proximité partout en France

L'association entretient des liens avec les différentes institutions du sanitaire et du social afin de porter la voix des patients et si besoin, va jusqu'à mener des actions de plaidoyer afin que certains droits ou thérapeutiques soient accessibles à tous.
L'association VLM est aussi active au niveau européen, avec une implication forte de plusieurs membres de son conseil d'administration dans les instances européennes de la mucoviscidose.

De façon conjointe ou complémentaire, l'Association Grégory Lemarchal (AGL) joue un rôle essentiel dans la lutte contre la mucoviscidose. En partenariat avec VLM, elle apporte chaque année un soutien financier à de nombreux projets de recherche notamment sur les infections et les transplantations.
L'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de mucoviscidose est aussi une priorité. Avec son regard de parents confrontés à la dureté de la maladie et d'usagers des soins hospitaliers, l'AGL intervient dans la rénovation des locaux des CRCM pour permettre aux patients et aux équipes soignantes de se retrouver dans un lieu plus apaisant et chaleureux, améliorant grandement les conditions d'accueil et de prise en charge.

L'AGL offre également de nombreuses aides financières aux patients et à leur famille pour des besoins variés (achat de véhicules, frais de scolarité, hébergement, etc.), visant à surmonter les moments difficiles ou à réaliser des projets de vie personnels et professionnels.

Depuis 2021, la Maison Grégory Lemarchal, structure d'accueil assez unique en France, accueille les patients adultes (greffés ou prenant les nouveaux traitements) et les aide à devenir acteurs de leur propre vie plutôt que de subir la maladie. Elle organise des semaines d'accompagnement qui permettent aux patients de prendre du temps pour eux, de faire émerger et concrétiser leurs envies et besoins personnels et professionnels et les accompagne ensuite sur la durée, dans la réalisation de leurs projets de vie.

Enfin, ces deux associations mettent un point d'honneur à sensibiliser le grand public sur l'importance du don d'organes, une action essentielle pour continuer à sauver des vies.

4.6 Éducation thérapeutique des personnes atteintes de mucoviscidose

L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP), processus continu d'apprentissage et de soutien psychosocial intégré aux soins, participe à l'amélioration de la santé du patient et de sa qualité de vie. La finalité de l'ETP est de favoriser l'autonomie du patient, le soutenir dans ses choix, le rendre acteur de sa maladie et de ses traitements. Sa mise en œuvre nécessite de la part des équipes soignantes des compétences relationnelles, pédagogiques et/ou techniques qui s'acquièrent lors d'une formation spécifique.
Ainsi, des programmes d'ETP sont déployés dans les CRCM et les centres de transplantation (CdT) par des équipes interdisciplinaires avec l'implication de plus en plus répandue des patients et parents partenaires. Ces programmes ont un socle commun qui doit répondre au cahier des charges HAS et doivent être déclarés à l'ARS de rattachement. Chaque programme tient compte de spécificités territoriales et d'offres de prise en charge

différentes selon les centres (pédiatrie, adulte, mixte, transplantation pulmonaire) et ils évoluent grâce à leurs évaluations annuelles et quadriennales.
Concrètement, un parcours éducatif proposé à toute personne atteinte de mucoviscidose et prise en charge dans un CRCM ou CdT (dès le diagnostic ou à tout autre moment) se poursuit au fil du parcours de soins avec des moments-clés en fonction de l'âge, des projets de vie, des évènements liés à la maladie et à l'évolution des traitements.
Ainsi plusieurs parcours éducatifs emblématiques sont identifiés dans la mucoviscidose :

- Annonce de la maladie, adolescence, transition ado-adulte, vie sociale et familiale
- Mucoviscidose et thérapeutiques : modulateurs de CFTR, génétique et transmission, diabète, assistance nutritionnelle, prévention et mesures d'hygiène, infections et antibiothérapie intraveineuse IV, exacerbations respiratoires, transplantation
- Grossesse / parentalité, voyage, parcours scolaire et orientation professionnelle, activités professionnelles, droits sociaux
- Activités physiques, alimentation, santé affective et sexuelle, conduites addictives …

Ils débutent par un Bilan Educatif Partagé (BEP) qui a pour objectif de repérer les besoins, les difficultés, les ressources, les priorités et souhaits du patient. La réalisation de ces BEP peut s'appuyer sur des supports tels que grilles d'entretien, documents illustrés… Des exemples sont visibles en Annexe 21 . A partir des besoins identifiés et des objectifs d'apprentissage convenus entre le patient et l'équipe soignante, des séances éducatives sont planifiées afin d'acquérir ou renforcer des compétences. Elles regroupent des compétences d'autosoins (« savoir », « savoir-faire ») et des compétences psychosociales (« savoir-être »). Ces séances éducatives nécessitent un environnement didactique favorable et se basent sur un déroulé pédagogique ou conducteur qui indique les modalités des séances (individuelles ou groupe, présentiel ou distanciel…), les outils ou techniques pédagogiques utilisés ainsi que l'évaluation de la séance. Cette évaluation est systématique car elle permet de renforcer les acquis, de mesurer la capacité à les appliquer au quotidien et de réajuster si nécessaire en donnant lieu à un nouveau BEP.
Dans le champ de la mucoviscidose des référentiels de compétences ont été rédigés pour l'enfant et ses parents, l'adolescent, l'adulte et l'adulte transplanté, incluant des compétences de sécurité, disponibles sur le site internet du Groupe national d'Éducation THErapeutique Mucoviscidose : (https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/).

Il recense les programmes ETP, référence les outils ou séances éducatives classés par thème, par situation… ainsi que les supports BEP. Les productions émanent soit du GETHEM (réunissant patients, parents, représentants de l'association Vaincre la Mucoviscidose et professionnels des CRCM/CdT), soit des CRCM eux-mêmes. Les patients et parents partenaires formés à l'ETP sont de plus en plus impliqués dans les programmes d'ETP des CRCM/CdT, ce qui permet de renforcer les valeurs de l'ETP : être centré sur le patient, respecter sa temporalité et ses choix, l'intégrer dans son parcours de soins, l'accompagner lors des changements de situation.

5. Suivi en l'absence de complications

5.1 Objectifs

L'apparition des modulateurs de CFTR a modifié l'expression de la maladie chez les patients répondeurs (90% des patients non transplantés en 2025). En l'absence de données quant à l'évolution des patients mucoviscidosiques sous modulateurs de CFTR avec actuellement un recul généralement inférieur à 5 ans, il est difficile d'établir les besoins des patients à long terme. L'amélioration prévisible du pronostic (baisse du nombre de transplantations, diminution de la mortalité), liée à l'amélioration de l'atteinte respiratoire, doit être mise en balance en raison de l'augmentation prévisible du nombre de patients adultes et du vieillissement de la population s'accompagnant potentiellement de l'apparition de nouvelles comorbidités (cancer, maladie cardiovasculaire).

Les objectifs du suivi sont : 1) d'assurer le diagnostic de la maladie, dans les suites du dépistage néonatal systématique ou du fait de symptômes cliniques évocateurs ; 2) de mettre en place les traitements symptomatiques et modulateurs de CFTR selon les patients et d'assurer le suivi régulier des patients ; 3) de rechercher et prendre en charge les comorbidités liées à la maladie ; 4) d'évaluer les conséquences psycho-sociales, scolaires et professionnelles.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

5.2.1 Structure de l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)

Le suivi des personnes atteintes de mucoviscidose et de leur famille est organisé par les 47 CRCM répartis sur le territoire national, dont 16 centres spécifiquement pédiatriques, 14 centres adultes et 17 centres mixtes (liste des centres dans le PNDS). Les CRCM regroupent l'ensemble des compétences multidisciplinaires nécessaires à la prise en charge globale des patients tout au long de leur parcours de soins médicaux et psychosociaux. Les CRCM travaillent en lien avec les professionnels libéraux : kinésithérapeutes, infirmières libérales, médecins généralistes, pédiatres ou autres spécialistes d'organes, prestataire de soins, structure d'hospitalisations à domicile, pharmaciens d'officine.
La coordination des soins est assurée par le CRCM dans lequel le patient est suivi. L'équipe de première ligne du CRCM comprend, selon les files actives de patients, un ou plusieurs médecins, infirmières coordinatrices, kinésithérapeutes, diététiciennes, psychologues et assistantes sociales. Le nombre d'équivalents temps pleins de ces professionnels a été proposé par la Société Européenne de la Mucoviscidose en 2014, avant l'apparition des modulateurs de CFTR et reste la référence encore actuellement (Annexe 12).

L'équipe de première ligne travaille en lien avec des professionnels impliqués de façon ponctuelle dans la prise en charge des patients mais ayant une connaissance plus approfondie de la maladie. Ce sont principalement des spécialistes des comorbidités liées à la mucoviscidose tels que les endocrinologues, les diabétologues, les oto-rhino-laryngologistes, hépato-gastro-entérologues. Ces derniers ne sont pas nécessairement des

praticiens exerçant en milieu hospitalier. Les médecins généticiens et/ou les conseillers en génétique ont un rôle important auprès des patients et de leurs familles.
De nouveaux besoins liés à l'augmentation du nombre de grossesses ou à l'émergence de comorbidités liées au vieillissement des patients, solliciteront probablement de plus en plus de « nouveaux spécialistes » tels que les gynéco-obstétriciens, cardiologues, les oncologues, les gériatres, les néphrologues, ainsi que dermatologues pour les patients greffés
L'implication de nouveaux professionnels dans le suivi de patients « stabilisés » sous modulateurs de CFTR, pourrait également prendre de l'ampleur dans les années à venir, avec une place particulière pour les infirmières en pratique avancée. Mais d'autres professionnels tels que les pharmaciens pourraient avoir un rôle important à jouer notamment pour améliorer l'adhésion thérapeutique et la prévention des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses. La place des médecins de proximité (médecins généralistes, pédiatres) pourrait également participer au suivi des pathologies non liées à la mucoviscidose et à la réalisation des missions de prévention.
Enfin, le rôle et les missions de professionnels tels que les enseignants en activité physique adaptée devraient également s'intensifier tant la part de l'activité physique dans la prise en charge de la mucoviscidose revêt une place fondamentale. La place de l'éducation thérapeutique et du partenariat patient devrait se renforcer.

5.2.2 Modalité de suivi des personnes atteintes de mucoviscidose

Le modèle de soins pour la prise en charge des personnes atteintes de mucoviscidose a été mis en place dans les années soixante, puis défini de façon plus précise par les recommandations nord-américaines et européennes. Les recommandations européennes ont ensuite évolué au fur et à mesure des avancées thérapeutiques en tenant compte, notamment, de l'avènement des modulateurs de CFTR pour environ 90% des patients et du vieillissement prévisible de la population des personnes atteintes de mucoviscidose.
Le suivi est organisé par le CRCM où les patients sont reçus régulièrement. Diagnostiqués dans les suites du dépistage, les nourrissons et leurs parents sont vus tous les mois les 6 premiers mois de vie, puis tous les deux mois jusqu'à l'âge de 12 mois puis tous les 3 mois ensuite en période de stabilité clinique. Les adultes sont vus tous les 3 mois. Des visites supplémentaires sont parfois nécessaires en cas d'urgence.
Les visites au CRCM comprennent toujours un entretien avec l'infirmière coordinatrice, une évaluation par le kinésithérapeute, la réalisation d'un examen cyto-bactériologique des crachats et une exploration fonctionnelle respiratoire. La visite médicale conclut le parcours. Ponctuellement, l'avis d'autres professionnels sera sollicité (assistante sociale, psychologue, diététicienne, médecins spécialistes…)
En l'état actuel de nos connaissances sur les effets des modulateurs de CFTR et compte tenu de l'hétérogénéité des phénotypes des personnes atteintes de mucoviscidose, il n'est pas souhaitable de modifier ce modèle de soins, en réduisant, par exemple, le nombre de visites. Cependant, pour les patients dont l'état de santé est stabilisé sous traitement, capables de faire appel au CRCM entre deux visites en cas de modifications de leur état de santé, il semble possible d'envisager un espacement des visites (tous les 4 à 6 mois par exemple) ou un suivi hybride, qui alterne visite au CRCM et évaluation en distanciel. La place de la « télémédecine » sera à préciser dans les années à venir. Il reste à prouver que la télémédecine est un moyen fiable et durable de suivi des patients.

Pour les patients transplantés, le suivi est décrit dans le chapitre 4.3.7.1.

Deux tableaux de suivi de prise en charge : 1) des personnes atteintes de mucoviscidose et 2) des patients transplantés sont respectivement en annexes 13 et 14.

5.2.3 Place de la télésanté dans le suivi des personnes atteintes de mucoviscidose

La télémédecine est un secteur en pleine expansion et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a récemment publié sa première stratégie mondiale pour la santé numérique. L'OMS définit la télémédecine ou santé numérique comme « l'utilisation des technologies de l'information et de la communication à l'appui de la santé et des domaines annexes ». Elle englobe plusieurs axes médicaux, pouvant concerner les personnes atteintes de mucoviscidose : la téléconsultation (entre le patient et un professionnel médical), télésoin (entre le patient et un auxiliaire médical ou un pharmacien), la télé-expertise, la télésurveillance médicale et la téléassistance médicale.
La télémédecine pour la mucoviscidose est soutenue par les liens privilégiés entre les patients et les soignants créés par la mise en place du suivi multidisciplinaire régulier dans les CRCM. La disponibilité des nouvelles thérapeutiques pour la majorité des patients a permis également une amélioration des paramètres cliniques nutritionnels et respiratoires, avec une diminution des hospitalisations. Ainsi les patients et les familles sont en demande d'un allégement des soins et de leur parcours de soins.
La télémédecine dans la mucoviscidose a également bénéficié lors de la pandémie de COVID-19, de l'expansion mondiale des téléconsultations, télé-expertises, suivis connectés des symptômes d'exacerbation, et mesure de la fonction respiratoire avec des spiromètres connectés. Les expérimentations menées par les équipes spécialisées ont trouvé les téléconsultations pour les patients utiles pour la prise en charge, en maintenant un processus de décision médicale partagée de qualité en pédiatrie comme chez l'adulte. Pour être pertinente pour le suivi spécialisé, restent recommandés le maintien d'une approche multidisciplinaire, la mesure du poids, de la fonction respiratoire (spirométrie) et la réalisation d'un ECBC. Les téléconsultations sont toutefois moins adaptées et ne sont pas recommandées pour le dépistage néonatal, les nourrissons et les personnes avec des difficultés de communication ou de maîtrise des technologies informatiques. En effet, même si la population générale est entrée dans une ère numérique avec de nombreux outils courant connectés, l'accès à internet et aux ordinateurs reste des barrières pour la télémédecine. Il faut également prendre en compte les barrières de la langue et le verbatim spécifique à l'informatique. Il est donc recommandé si besoin un temps de formation et d'apprentissage pour les patients et leur famille.

Téléconsultations	
Avantages	Inconvénients
Index de satisfaction élevé lors d'expérimentations chez les patients adultes	Pas adaptée au suivi des nourrissons et des jeunes enfants
Moins de déplacements	Nécessite une acculturation des patients, des familles et des équipes de soins

Gain de temps pour le patient ou les familles	Pas moins chronophage pour les équipes de soins
Moins coûteuses	Nécessite des équipements adaptés au CRCM
Facilité d'accès aux soins médicaux et paramédicaux	Nécessite plus de disponibilité des personnels soignants du CRCM
Gain d'espace pour le CRCM	Nécessite pour le patient une bonne connexion internet et un ordinateur Nécessite pour le CRCM une salle au calme
Moins d'infections croisées	ECBC difficilement réalisables à domicile
Accès aux soins spécialisés notamment psychologiques	Complexes pour les conversations sensibles, notamment les annonces d'évolution négative

La télésurveillance médicale implique des outils connectés qui transmettent des données de santé. Ils ne font pas encore partie en France du droit commun. De plus, à l'heure actuelle, la tarification d'une téléconsultation pluridisciplinaire est moins favorable.
Les spiromètres connectés permettent la mesure de la fonction respiratoire (Volume Expiré Maximal en 1 seconde VEMS). Les expérimentations suggèrent une bonne corrélation avec les mesures réalisées avec les appareils de spirométrie de référence. Ils sont considérés comme un outil fiable de mesure du VEMS pour les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans.

Dans le télésuivi, il existe aussi des dispositifs pour lesquels la technologie numérique est intégrée afin d'améliorer le suivi précis de l'observance du traitement (par exemple : certains appareils de nébulisation). Il existe également des plateformes de réhabilitation respiratoire virtuelle qui favorisent l'activité physique et recueillent des données cliniques. Les patients peuvent partager ces données d'observance avec leur soignant. Toutefois ce type de suivi est considéré intrusif par certains patients. L'utilisation des données d'actimétrie des montres connectées, ou téléphones portables ou plateforme d'activité physique en ligne nécessitent l'accord du patient et de sa famille.
Ainsi, l'implémentation de la télémédecine dans le parcours de soins des personnes atteintes de mucoviscidose pourrait se développer dans les prochaines années en complément de la prise en charge en présentiel au CRCM.
Les critères qualitatifs pour la réalisation de la télémédecine, téléconsultations, télé expertises et suivis médicaux avec outils connectés sont décrits en Annexe 15 .

6.Complications et situations particulières

6.1 Complications fréquentes liées à la mucoviscidose

6.1.1 Complications gastro-intestinales

Les douleurs abdominales sont un symptôme courant dans la mucoviscidose, signalé dans toutes les tranches d'âge et quel que soit le sexe. Elles résultent de diverses causes sous-jacentes dont certaines sont liées spécifiquement à l'impact de la maladie sur le système digestif. Le diagnostic étiologique repose sur l'interrogatoire, un examen clinique adapté et des examens complémentaires ciblés.

Sont ainsi à évoquer en lien avec la maladie :

- **Le reflux gastro-oesophagien (RGO**) : l'anamnèse 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 atypique, résistant au traitement, sévère ou en prévision d'un projet de greffe pulmonaire des explorations complémentaires peuvent être requises (fibroscopie oeso-gastroduodénale, pH-métrie ± couplée à impédancemétrie). Un avis spécialisé est recommandé. La chirurgie anti-reflux peut être un recours.

- **La constipation** : Elle est fréquente et sous-estimée par le patient atteint de mucoviscidose. Elle doit être recherchée par la présence d'une douleur ou d'une distension abdominale, une diminution de la fréquence des selles, une augmentation de leur consistance et un soulagement des symptômes par l'utilisation de laxatifs. Le diagnostic est donc clinique et la radiographie a un rôle limité chez ces patients. Son traitement exige une meilleure hydratation et si nécessaire des laxatifs osmotiques au long cours.

- **L'iléus méconial** : Il s'agit du premier signe de mucoviscidose chez 10 à 15% des nouveau-nés, lorsque le méconium est anormalement épais pour être évacué dans les 24 premières heures. Il provoque une obstruction de l'iléon terminal et donc une occlusion de l'intestin grêle. Le traitement repose sur des lavements hyperosmolaires et en cas d'échec, la chirurgie est nécessaire.

- **Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)** : Il est spécifique de la mucoviscidose. Les facteurs de risque sont un génotype sévère, une insuffisance pancréatique, la déshydratation, une malabsorption des graisses mal contrôlée, des antécédents d'iléus méconial, des antécédents de SOID, une transplantation d'organe, un diabète lié à la mucoviscidose. Il s'agit d'un syndrome douloureux abdominal aigu localisé dans la fosse iliaque droite. C'est le résultat de l'accumulation de matières fécales visqueuses dans l'intestin qui se combinent au mucus épais et collant produit dans les intestins. Il est essentiel de ne retenir ce diagnostic qu'après avoir éliminé " une cause chirurgicale en milieu hospitalier spécialisé". L'objectif du traitement est de soulager l'obstruction fécale aiguë, complète ou incomplète, et d'éviter une intervention chirurgicale. La prise en charge comprend hydratation, antalgiques, solution de polyéthylène glycol ou lavement hyperosmolaire à la gastrograffine. En cas de SOID complet (tableau d'occlusion intestinale), le patient doit être pris en charge en milieu chirurgical.

- **La colite à *Clostridum difficile* :** ce diagnostic doit être évoqué mais reste rare au regard de la fréquence élevée de portage chronique de cette bactérie et du recours fréquent aux antibiotiques dans la mucoviscidose. Le tableau clinique associe douleurs abdominales, diarrhée fécale et possible fièvre. Le diagnostic microbiologique repose sur la recherche conjointe du germe *Clostridium difficile* et des toxines ou de ses gènes dans les selles. Le traitement de première ligne actuellement recommandé est la fidaxomicine *per os*. L'utilisation du bezlotoxumab, anticorps monoclonal anti-toxine B de *Clostridium difficile* ou de la transplantation

fécale peuvent être envisagés pour la prévention des formes récidivantes après avis spécialisé.

- Le syndrome de dysbiose : La combinaison d'un mucus épais dans l'intestin, d'une modification du pH, d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'une alimentation riche en graisses, d'un trouble de la motilité intestinale et de l'administration fréquente d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons contribue : 1) à la dysbiose intestinale ; 2) à la prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO ou Small Intestinal Bacterial Overgrowth) et 3) à l'inflammation intestinale. Cette dysbiose se traduit par des symptômes peu spécifiques (flatulences, selles malodorantes puis ballonnements et douleurs abdominales). L'adaptation des extraits pancréatiques et de l'alimentation est nécessaire. L'intérêt de probiotiques digestifs reste discuté de même que l'apport d'interventions non médicamenteuses.

- Le prolapsus rectal : de diagnostic clinique, il peut bénéficier d'une réduction manuelle, de conseils hygiéno-diététiques et d'une réadaptation des extraits pancréatiques. Le recours à la sclérothérapie reste exceptionnel et doit être discuté avec les équipes expertes.

- L'invagination intestinale iléo-colique : c'est une urgence médico-chirurgicale. Sa survenue chez l'adulte, doit faire rechercher une tumeur digestive associée.

- **Le mucocèle appendiculaire** : il est à évoquer spécifiquement dans les cas de mucoviscidose lors de douleurs abdominales de la fosse iliaque droite avec une possible masse palpable. L'imagerie par échographie et/ou scanner est indispensable au diagnostic. La prise en charge relève des équipes chirurgicales. Il faut cependant noter que l'imagerie appendiculaire montre souvent un appendice hypertrophié et rétentionnel qui, en l'absence de manifestations cliniques, ne justifie pas d'une intervention chirurgicale.

- **Les calculs biliaires** : ils sont fréquents chez les personnes atteintes de mucoviscidose et se présentent sous forme de cholélithiases, mais aussi d'hépatolithiases. Les douleurs de l'hypochondre droit doivent faire évoquer une complication biliaire. La prise en charge diagnostique peut justifier d'une échographie, d'un scanner abdominal voire d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) pour explorer les canaux biliaires ou pancréatiques. Le traitement peut relever, sans spécificité liée à la mucoviscidose, d'une cholécystectomie ou d'une CPRE. L'introduction de modulateurs de CFTR chez des patients adultes présentant des lithiases vésiculaires asymptomatiques pourrait exacerber la pathologie biliaire en début de traitement et justifie de rester vigilant en cas de douleurs abdominales.

- La pancréatite aiguë : son diagnostic est urgent et repose sur une douleur abdominale, une élévation de la lipasémie et/ou une imagerie par scanner, IRM ou échographie évocatrice. Elle survient habituellement chez les patients ayant une suffisance pancréatique (élastase fécale > 200 µg/grammes de selles) ou ayant une insuffisance pancréatique modérée (élastase fécale entre 50 et 200 µg/grammes de selles), mais n'est habituellement pas observée chez les patients ayant une

insuffisance pancréatique exocrine sévère (élastase fécale < 15 µg/grammes de selles). Le traitement est conduit en milieu hospitalier et nécessite un avis spécialisé. Les modulateurs de CFTR réduiraient le risque de récidive de pancréatite aiguë chez les suffisants pancréatiques.

- Les maladies inflammatoires du tube digestif et les cancers digestifs (côlon, intestin grêle, voies biliaires et pancréas) sont plus fréquents dans la mucoviscidose et notamment après transplantation d'organe (risque de cancer colorectal X 5 à 10 et 25 à 30 après une transplantation). Ces résultats ont confirmé la nécessité de stratégies de dépistage individualisées pour les cancers gastro-intestinaux spécifiques chez ces patients. Elles tiennent compte de l'âge (dès 40 ans) et/ou d'une transplantation (dès 30 ans si transplanté ou en pré-transplantation).

6.1.2 Diabète lié à la mucoviscidose

Epidémiologie et définitions

La prévalence du diabète lié à la mucoviscidose (DM) rapportée dans la littérature est très variable. Elle dépend du taux de dépistage, des méthodes utilisées, de la présence ou non des patients transplantés pulmonaires dans les populations étudiées. En effet, la prévalence du diabète augmente classiquement avec l'âge. Dans le rapport annuel des données 2022 du Registre Français de la mucoviscidose, la prévalence du diabète est de 7.6% dans la tranche d'âge 10-14 ans, correspondant à l'âge recommandé pour débuter le dépistage. Elle est de 40 % chez les plus de 40 ans. Il faut toutefois souligner que presque 20% des adultes du registre sont porteurs d'un transplant pulmonaire. Or la prévalence globale du diabète chez les transplantés est de 70 %, alors qu'elle n'est que de 16 % chez les non transplantés.
La définition du diabète de la mucoviscidose répond aux critères validés par l'American Diabetes Association et la Pediatric Endocrine Society en 2022 (Annexe 16). Le diabète gestationnel se définit sur les critères suivants : glycémie à jeun ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/l) ; glycémie à 1-h ≥180 mg/dl (10.0 mmol/l) ; glycémie à 2-h plasma glucose ≥153 mg/dl (8.5 mmol/l) [4].

Dépistage des anomalies de la tolérance au glucose et du diabète dans la mucoviscidose

Les anomalies de la tolérance glucidique (ATG) au cours de la mucoviscidose constituent un continuum tout au long de la vie des patients dès l'enfance (Annexe 17). Le DM est l'une des principales comorbidités associées à la mucoviscidose. Il a un impact négatif sur la fonction respiratoire. Les ATG ont également un impact négatif sur l'état pulmonaire, nutritionnel et la croissance staturopondérale. Les anomalies les plus précoces sont représentées par des excursions intermittentes de la glycémie post-prandiale avec une glycémie à jeun normale. La plupart des patients sont asymptomatiques, justifiant le dépistage systématique du diabète et des ATG.
Le test de référence de dépistage du DM est l'HGPO avec mesure de la glycémie à 2 heures réalisée tous les ans dès l'âge de 10 ans (Annexe 18). Le dépistage doit également être proposé aux enfants âgés de moins de 10 ans dans des situations cliniques de sévérité

particulière : atteinte pulmonaire sévère, déclin rapide de la fonction respiratoire, antibio-dépendance, retard de croissance, dénutrition. La réalisation annuelle de l'HGPO présente cependant des limites : manque de reproductibilité, lourdeur de réalisation pour le patient et les soignants.
Plusieurs études ont suggéré l'ajout de la mesure de l'HbA1c dans les algorithmes de dépistage du DM dans le but de diminuer le nombre d'HGPO. Une hémoglobine glyquée inférieure à 5.5% (5.8% dans certaines études) pourrait permettre d'éviter la réalisation d'une HGPO chez les patients adultes cliniquement stables.
La mesure en continue du glucose (MCG) réalisée sur 2 semaines au domicile du patient à l'aide de capteurs glycémiques met en évidence très précocement des pics d'hyperglycémie entre 140 et 200 mg/dl ou supérieurs à 200 mg/dL dès le stade d'intolérance au glucose. La cible glycémique est définie dans la mucoviscidose comme la valeur à partir de laquelle on constate un impact sur la fonction respiratoire (Annexe 19). Le seuil de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) est généralement accepté pour définir l'hyperglycémie dans la mucoviscidose. Les pics de glucose supérieurs à 200 mg/dL à la MCG ont été rapportés prédictifs de l'apparition à 2 ans d'un diabète ou d'une intolérance au glucose. Les données actuelles semblent indiquer un lien entre les données de la MCG, la fonction respiratoire et l'état anabolique du patient sans que toutefois les seuils précis de valeur de glucose à la MCG ne soient établis. Le dépistage du DM est recommandé chez les patients traités par modulateur de CFTR. En cas d'impossibilité de réalisation de l'HGPO, un dosage d'HbA1c ou une MCG pourrait être proposé.

Traitement du diabète de la mucoviscidose et des anomalies de la tolérance au glucose

La prise en charge diététique sera adaptée en fonction du profil pondéral du patient. L'équilibre alimentaire privilégiera les aliments à index glycémique faible. Pour les patients obèses ou en surpoids, l'apport calorique sera adapté en limitant les sucres rapides. Chez le patient non répondeur aux modulateurs de CFTR, une alimentation hypercalorique sera maintenue. L'activité physique sera renforcée en favorisant les activités d'endurance si l'état pulmonaire du patient le permet.
Au stade de diabète, le traitement pharmacologique de référence reste l'insuline. Il reposera sur une insulinothérapie basale avec une injection quotidienne d'insuline lente ou une insuline rapide aux repas, puis un schéma basal bolus ou une pompe à insuline portable. Les patients sous pompe à insuline pourront bénéficier des systèmes d'administration semi automatiques d'insuline pour limiter les hypoglycémies, améliorer le temps passé dans la cible et donc l'équilibre métabolique, et réduire la variabilité glycémique. Il n'existe pas de données sur l'effet des traitements non insuliniques du diabète chez les patients obèses avec un diabète récent (études en cours avec les agonistes du récepteur du GLP-1 et inhibiteur de SGLT-2). Certaines études rapportent une amélioration du contrôle glycémique après traitement par modulateurs avec une réduction des doses d'insuline mais sans réversibilité du diabète.
Chez le patient traité par insuline, les doses d'insuline seront adaptées à partir des valeurs de glucose de la MCG ou de l'auto-surveillance glycémique. La MCG facilitera l'initiation du traitement insulinique. Le contrôle glycémique sera évalué par la mesure de l'HbA1C tous les 3 mois. L'augmentation de l'espérance de vie des personnes atteintes de mucoviscidose renforce l'intérêt d'un dépistage régulier des complications microvasculaires : examen

ophtalmologique, fonction rénale avec micro-albuminurie et des complications cardio-vasculaires. La prise en charge du patient avec DM est réalisée par une équipe pluridisciplinaire incluant un spécialiste en diabétologie avec un suivi tous les trimestres pour assurer l'éducation thérapeutique du patient, l'adaptation du traitement, sa prise en charge psychologique pendant la période d'annonce du diabète. Le dépistage des ATG permet au patient et aux équipes d'aborder la problématique du diabète et de cibler des programmes d'éducation thérapeutique sur les mesures d'intervention.

6.1.3 Pathologie ORL liée à la mucoviscidose

Parmi les atteintes ORL, l'atteinte rhinosinusienne prédomine au cours de la mucoviscidose. Jusqu'à deux tiers des patients présentent une rhinosinusite chronique avec atteinte œdémateuse ou purulente. Les sinus se comportent comme un réservoir de bactéries (*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*) parfois responsable de poussées de rhinosinusites aiguës pouvant favoriser les exacerbations infectieuses respiratoires.

6.1.3.1 Caractéristiques de l'atteinte ORL au cours de la mucoviscidose

Les patients suivis pour mucoviscidose doivent bénéficier de contrôles cliniques réguliers en ORL. Les signes fonctionnels sont dominés par l'obstruction nasale et les rhinorrhées muco-purulentes. Ces symptômes sont souvent peu rapportés par les patients car jugés comme habituels. Des troubles de l'odorat peuvent être décrits à type d'hyposmie liée à l'œdème muqueux nasal ou de cacosmie en cas de surinfection bactérienne sinusienne. L'évolution symptomatique est *per annuelle* avec des fluctuations liées aux phases de poussées inflammatoires (exacerbations rhino-sinusiennes). L'examen clinique en consultation comporte systématiquement une nasofibroscopie. Elle retrouve le plus souvent un œdème muqueux diffus, des polypes inflammatoires bilatéraux avec des sécrétions muqueuses ou muco-purulentes. Des prélèvements microbiologiques rhinosinusiens peuvent être effectués lors de l'examen ORL.

La nasofibroscopie permet aussi d'observer la filière pharyngo-laryngée à la recherche de signes inflammatoires muqueux liés aux rhinorrhées postérieures chroniques, à l'utilisation des traitements inhalés ou à l'existence d'un reflux gastro-oesophagien. Une otoscopie bilatérale et comparative est nécessaire pour éliminer une otite séreuse associée.

L'imagerie de référence est la tomodensitométrie du massif facial. Elle permet de décrire la présence d'opacités sinusiennes plus ou moins diffuses. Il est possible d'observer des variations de pneumatisation sinusienne caractéristique des maladies muco-ciliaires à type d'hypoplasies (surtout frontales) ou de ballonisations des sinus maxillaires responsables d'un refoulement médian des cornets inférieurs. L'imagerie est indiquée lorsqu'une intervention chirurgicale sinusienne est programmée (cartographie anatomique) ou devant une suspicion de mucocèle sinusienne souvent révélée par des céphalées intenses et persistantes. Il s'agit d'une rétention de mucus d'allure « kystique » pouvant lyser les parois osseuses sinusiennes adjacentes, et être source de complications orbitaires ou cérébrales suivant leur localisation.

L'audiométrie supraliminaire tonale fait partie du bilan annuel des patients recevant des traitements néphrotoxiques (aminosides). Elle recherche une perte auditive de transmission liée à une otite séreuse et/ou une perte auditive de perception liée à aux effets toxiques des traitements antibiotiques répétés (perte initiale prédominante sur les fréquences aiguës).

6.1.3.2 Traitement des atteintes rhinosinusiennes au cours de la mucoviscidose

L'altération de la clairance muco-ciliaire induite par la modification de viscosité du mucus est responsable d'une diminution de l'élimination des aéropathogènes à l'origine des infections sinusiennes. L'analyse des profils génotypiques des bactéries prélevées au niveau nasal et bronchique permet de mettre en évidence des bactéries plus fréquemment résistantes, partageant fréquemment le même génotype. Ces bactéries qui colonisent en premier les sinus pourraient alors migrer vers l'arbre bronchique et induire des infections à répétition. Outre l'amélioration des symptômes nasosinusiens, l'enjeu du traitement de la rhinosinusite chronique dans le contexte de la mucoviscidose est donc de diminuer ou d'éradiquer au mieux ce portage bactérien nasal pour limiter l'infection de l'arbre bronchique.

6.1.3.2.1 Traitement médical

Une attention toute particulière doit être portée à la réalisation des lavages de fosses nasales. L'éducation thérapeutique du patient est primordiale pour assurer un soin efficace, bien toléré et adapté à l'âge : irrigations pluriquotidiennes de 100 à 200 mL par fosse nasale pour l'adulte et de 10 à 30 mL pour l'enfant, recours à des solutions salines isotoniques, utilisation de flacons en plastique ou de seringues, nettoyage régulier des dispositifs pour prévenir les risques d'auto-contamination.

La corticothérapie locale en pulvérisation permet d'agir sur la part œdémateuse de la rhinosinusite avec un bénéfice symptomatique discuté dans la mucoviscidose. Ce bénéfice est surtout observé en présence de polypes.

En présence de sécrétions muco-purulentes, des prélèvements bactériologiques sont nécessaires pour proposer une antibiothérapie ciblée. Les nébulisations par générateurs d'aérosols soniques avec embout nasal sont efficaces pour augmenter la diffusion locale des antibiotiques. Les générateurs pneumatiques à visée pulmonaire ne sont pas adaptés. Les aminosides et les polymyxines sont les antibiotiques les plus utilisés. Ils sont habituellement prescrits 2 fois par jour pendant au moins 7 jours sur la base d'un consensus d'experts. L'utilisation de mucolytiques en nébulisation (dornase alfa) a été proposée pour modifier les propriétés rhéologiques du mucus sans preuve d'efficacité symptomatique formelle sur le plan rhinosinusien (indication hors AMM).

6.1.3.2.2 Traitement chirurgical

L'intérêt du drainage sinusien par chirurgie endoscopique reste discuté en situation d'échec du traitement médical. Des protocoles couplant un drainage sinusien chirurgical large et un traitement médical postopératoire multimodal (irrigation saline et corticothérapie locale au moins 12 mois, antibiothérapie locale en lavage ou nébulisation 6

mois et antibiothérapie IV 15 jours) ont permis d'apporter une amélioration des symptômes, une éradication des niches bactériennes sinusiennes et une diminution des infections bronchiques.

6.1.3.2.3 Traitement par les modulateurs de CFTR

Les résultats symptomatiques et endoscopiques obtenus avec les modulateurs de CFTR sont considérables sur le plan rhinosinusien et ont modifié la prise en charge ORL des patients. Désormais, le recours aux antibiotiques locaux et à la chirurgie endoscopique est plus fréquemment réservé aux patients réfractaires ou non traités par les modulateurs. L'hygiène nasale par lavages réguliers reste en revanche indispensable pour limiter la contamination muqueuse par les aéropathogènes. Chez les patients transplantés pulmonaires, qui ne sont pas habituellement traités par des modulateurs de CFTR du fait de l'absence de bénéfice pulmonaire, la constatation d'une atteinte rhinosinusienne sévère et réfractaire aux traitements symptomatiques bien conduits, fera discuter l'ajout d'un traitement modulateur de CFTR en lien avec le centre de transplantation.

6.1.4 Atteinte hépato-biliaire liée à la mucoviscidose

Le dépistage systématique d'une atteinte hépato-biliaire est recommandé chez l'enfant (de 3 ans à 18 ans) avec bilan biologique et échographie abdominale, et mesure régulière de l'élasticité du foie. Le dépistage annuel systématique chez l'adulte n'est pas recommandé en l'absence d'atteinte hépatique suspectée avant 20 ans. La présence d'anomalies biologiques des tests hépatiques est relativement fréquente, par contre, la survenue d'une atteinte hépatique sévère ne concerne que 5 à 10% des patients.
Le traitement par acide ursodésoxycholique n'a pas fait la preuve de son bénéfice et ne devrait pas être prescrit systématiquement devant des anomalies des tests hépatiques de la mucoviscidose. Il peut être prescrit hors AMM.
En cas d'hypertension portale les mêmes règles doivent être appliquées chez les patients avec ou sans mucoviscidose. Les deux traitements indiqués sont les bêtabloquants non-cardiosélectifs en 1ère intention ou la ligature endoscopique des varices oesophagiennes en première ou seconde intention. Ces deux traitements devraient être plus aisés à mettre en œuvre du fait de l'amélioration de la fonction respiratoire secondaire à la prise des modulateurs de CFTR.
Les indications de transplantation hépatique sont les mêmes que dans la population générale (insuffisance hépatocellulaire ou hypertension portale symptomatique résistant aux traitements habituels). La décision d'une greffe de foie seul, d'une greffe combinée foie-poumons ou d'une greffe poumons seuls malgré la présence d'une atteinte hépatique est discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.
Chez les patients greffés pulmonaires avec une atteinte hépatique n'ayant pas nécessité de transplantation hépatique, l'hypertension portale peut devenir symptomatique. Il faudra être particulièrement vigilant en cas de chirurgie abdominale, de grossesse ou de dégradation de la fonction rénale.

6.1.5 Maladie osseuse associée à la mucoviscidose

Retard de croissance et retard pubertaire

L'âge osseux doit être évalué à partir de 8 ans et contrôlé chaque année ensuite en cas de retard de croissance.
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 justifie d'une consultation auprès d'un endocrinologue pédiatre.
Le traitement par hormone de croissance doit être discuté chez des enfants présentant un retard de croissance sévère.

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 afin de ne pas conclure à une DMO artificiellement diminuée. La DMO est exprimée en Z-score par rapport à la moyenne de la population de référence pour les sujets de moins de 20 ans, et pour les femmes préménopausées et les hommes de moins de 50 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 et/ ou en cas de fracture de bas grade, de facteur de risque de fragilité osseuse ou avant le début d'un traitement spécifique de la déminéralisation osseuse.

Un bilan phosphocalcique, comportant le dosage de 25-hydroxy vitamine D, PTH, calcémie, phosphorémie et calciurie, doit être réalisé une fois par an. Le taux de 25-hydroxy vitamine D doit être dans tous les cas au-dessus de 20 ng/ml (50 nmol/L) et de façon optimale au-dessus de 30 (75 nmol/l), 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 radio de profil du rachis ou sur les reconstructions d'image de scanner thoracique en cas de DMO < -2 avec douleur dorsale et et/ou diminution de taille.

La prise en charge du déficit minéral osseux repose sur la prévention des principaux facteurs de risque : sédentarité, 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 D_3 doit être favorisée, sous forme de bolus (Uvedose®), 100 000 UI tous les 3 à 6 mois ou administration quotidienne (Adrigyl®, Zymaduo®, en débutant par 1000-2000 UI quotidiennes chez le nourrisson et 1000 à 5000 UI ensuite). Une administration quotidienne de Vitamine K est conseillée, en débutant par 0.5 mg à 2 mg/j chez le nourrisson et 1 à 10 mg chez l'enfant plus âgé. Des activités physiques en charge

favorisent la minéralisation. En cas d'hypogonadisme, un traitement substitutif peut être envisagé. Il justifie 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 contrôlé 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 des tassements vertébraux b) transplantation d'organe en attente ou réalisée c) corticothérapie systémique continue ≥3 mois.
- chez l'adulte : 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. Une surveillance stricte des effets indésirables, en particulier du reflux gastro-oesophagien et de l'ostéonécrose de la mâchoire est nécessaire.

D'autres traitements comme le Denosumab, anticorps monoclonal anti-RANKL, le bazedoxifene (Selective Estrogen Receptor Modulators), ou des thérapies anaboliques comme le tériparatide peuvent être discutés après avoir pris des avis spécialisés.

6.1.6 Déshydratation aiguë

L'augmentation des pertes sudorales en chlorure de sodium chez le patient atteint de mucoviscidose peut entraîner des épisodes de déshydratation et/ou d'anomalies électrolytiques. Ces épisodes sont favorisés lors de fortes chaleurs, d'activité physique intense et prolongée, de fièvre ou de troubles digestifs. En plus de la symptomatologie clinique de déshydratation, il est souvent observé une hyponatrémie hypochlorémique, avec une alcalose métabolique et une hypokaliémie. Ceci peut s'accompagner d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
La prévention repose sur des apports sodés (NaCl) larges, majorés lors des situations à risque de déshydratation.

6.1.7 Incontinence urinaire et anale

L'hyperactivité vésicale avec urgenturie concerne les deux sexes, mais l'incontinence urinaire est surtout une incontinence urinaire d'effort (IUE) et est plus fréquente chez la femme et l'adolescente (30 à 68% versus 7,5 à 15 % chez l'homme). Le diagnostic est souvent sous- estimé car peu interrogé et peu rapporté spontanément par les patients. L'IUE impacte négativement la qualité de vie et peut nuire à la bonne réalisation de la kinésithérapie et/ ou des épreuves fonctionnelles respiratoires. Elle n'est pas liée à la sévérité de l'atteinte respiratoire. Les facteurs favorisants sont la toux et la constipation. Chez l'homme, le diabète et les antécédents de mycose génitale sont statistiquement

associés à la présence d'une incontinence urinaire d'effort. Chez la femme l'âge plus élevé est corrélé à l'apparition d'une IUE.
La prise en charge repose sur la prévention : par le choix des techniques de kinésithérapie respiratoire (drainage autogène plutôt que toux forcée) et des activités sportives ainsi que le traitement de la constipation. Un interrogatoire plus systématique et précoce permet de poser le diagnostic. L'exploration urodynamique confirme le diagnostic et précise le degré de sévérité.
Le traitement de première ligne de IUE est la rééducation du plancher pelvien, la seconde ligne de traitement de l'IUE chez la femme est chirurgicale, avec les bandelettes sous urétrales dont l'indication peut être discutée même chez la nullipare. Concernant l'hyperactivité vésicale et l'urgenturie, outre la rééducation périnéale, peut être proposée la neuromodulation du nerf tibial postérieur, les anticholinergiques de par leurs effets secondaires potentiels n'étant pas recommandés d'emblée pour cette population de malades.
L'incontinence anale (IA) est définie par l'émission involontaire de gaz et / ou de selles. Sa prévalence est élevée, et ce dans les deux sexes. Non liée à la sévérité de l'atteinte respiratoire, les facteurs favorisants identifiés étant une correction insuffisante de l'insuffisance pancréatique exocrine, les diarrhées induites par les antibiothérapies. L'IA impacte négativement la qualité de vie, augmente la prévalence de la dysfonction sexuelle chez les femmes et la gravité de la dysfonction érectile chez les hommes. Son diagnostic repose sur l'interrogatoire et sa prévention sur l'amélioration du transit et la correction de l'insuffisance pancréatique exocrine.

6.1.8 Lithiases rénales

La prévalence des calculs urinaires chez le patient atteint de mucoviscidose est plus élevée que dans la population du même âge (environ 5% contre 1-2%), avec un âge moyen de survenue de 25±10 ans, et un risque de récidive proche de 50%. Le diagnostic est posé à l'occasion d'une crise de coliques néphrétiques, mais une lithiase peut être asymptomatique et découverte sur une imagerie rénale (échographie ou scanner). Les calculs sont en général radio-opaques et sont majoritairement composés d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite). Les principaux facteurs prolithogènes sont une dilution insuffisante des urines, une hyperoxalurie et une hypocitraturie, favorisés par le retentissement digestif de la mucoviscidose (insuffisance pancréatique exocrine, malabsorption, déficit intestinal en *Oxalobacter formigenes*). On ne connaît pas encore l'impact des modulateurs de CFTR sur les modifications des facteurs prolithogènes. Aussi, outre la prise en charge urologique, l'analyse du calcul quand c'est possible et un bilan métabolique des facteurs de risque prolithogènes sont nécessaires pour adapter la prise en charge.

6.1.9 Insuffisance rénale

Les patients ayant une mucoviscidose sont à risque d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë, et de développement d'une insuffisance rénale chronique (IRC ; DFG < 60 mL/min/1,73m^2). La prévalence est mal connue (1 à 6 % selon les cohortes, soit un taux 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale). Le risque d'IRC est beaucoup plus fréquent après transplantation pulmonaire. Les facteurs favorisants sont multifactoriels. La principale cause est la toxicité médicamenteuse (en particulier les aminosides et les immunosuppresseurs après transplantation), mais aussi le diabète, les épisodes de

déshydratation, les calculs rénaux. Le risque d'IRC augmente avec l'âge. Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients ayant une mucoviscidose, la prévalence de l'IRC est à risque d'augmenter. Toutefois, chez les patients traités par modulateurs de CFTR, le risque d'insuffisance rénale sera potentiellement plus faible. Le suivi de la fonction rénale, de la pression artérielle et de la protéinurie est donc important chez ces patients. L'estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie peut surestimer la fonction rénale chez un patient dénutri. Aussi, une mesure de la fonction rénale à l'aide d'un traceur exogène peut être parfois nécessaire (par exemple avant une transplantation pulmonaire).

6.1.10 Cancer et mucoviscidose

Plusieurs études ont montré une incidence de cancer plus importante pour la population atteinte de mucoviscidose par rapport à la population générale. Les données des registres confirment l'augmentation des cancers gastro-intestinaux, rénaux, thyroïdiens, testiculaires, cutanés et hématologiques. Les cancers gynécologiques et du sein pourraient également être plus fréquents. L'incidence des cancers semble plus élevée chez les femmes.

L'impact de la transplantation et des traitements immunosuppresseurs sur le risque de cancer est bien connu. Le risque est plus important pour la transplantation pulmonaire que pour celle d'autres organes, sans doute du fait d'une immunosuppression plus importante dans la greffe pulmonaire.
Les données les plus nombreuses concernent le cancer colorectal pour lequel le risque est le plus élevé, multiplié par 5 à 10 et même par 25 à 30 après une transplantation par rapport à la population générale, avec un âge d'apparition plus jeune.
Les recommandations actuelles de dépistage du cancer colorectal pour la population atteinte de mucoviscidose proposent la réalisation d'une coloscopie à partir de 40 ans chez les patients non transplantés et de 30 ans chez les transplantés. Le dépistage doit être renouvelé tous les 5 ans, ou tous les 3 ans si des polypes sont présents. Une préparation intestinale spécifique à la mucoviscidose est recommandée pour obtenir des examens de bonne qualité.
L'évolution du risque de cancer pour les personnes atteintes de mucoviscidose doit être réévaluée au vu de l'impact des modulateurs de CFTR sur d'autres facteurs de risque comme l'obésité, le vieillissement et la diminution de l'inflammation mais également le rôle connu de CFTR dans l'augmentation du risque pour cette population.

6.1.11 Santé cardiovasculaire et mucoviscidose

Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire de la population générale, notamment l'obésité et les taux élevés de lipides, ainsi que l'âge avancé, étaient jusqu'à présent beaucoup moins fréquents dans la population des personnes atteintes de mucoviscidose. Les progrès thérapeutiques préalables aux modulateurs de CFTR avaient déjà permis l'allongement de la durée de vie des patients, l'âge étant le premier facteur de risque cardiovasculaire. L'utilisation des modulateurs de CFTR à grande échelle améliore encore l'espérance de vie des patients. Mais de nouvelles problématiques cardio-vasculaires apparaissent : la prise de poids, les dyslipidémies, le diabète associé à la mucoviscidose, et l'hypertension artérielle. Les recommandations nutritionnelles doivent être adaptées et ne plus être centrées sur un régime hypercalorique et hyperlipidique.

Dyslipidémie

Avant la généralisation de l'utilisation des modulateurs de CFTR, les personnes atteintes de mucoviscidose avaient le plus souvent un faible taux de cholestérol total (CT), de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de lipoprotéines de haute densité (HDL), tandis que les triglycérides étaient généralement élevés. Des études plus récentes réalisées chez des patients traités par modulateurs de CFTR montraient une augmentation des taux de CT et LDL, alors que le taux de HDL n'était pas modifié. Ces modifications étaient observées rapidement après l'introduction du modulateur de CFTR. Des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire étaient associés à des augmentations plus importantes du CT et du LDL, soulignant l'importance d'évaluer les antécédents familiaux des patients.
Les recommandations actuelles préconisent un dépistage annuel des anomalies lipidiques chez les personnes atteintes de mucoviscidose et présentant d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Les données récentes des patients sous modulateurs de CFTR suggèrent un dépistage élargi à l'ensemble des patients sous modulateurs.

Hypertension artérielle

Les résultats d'une étude récente montrent que les personnes atteintes de mucoviscidose ont déjà un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires que la population générale, et équivalent ou supérieur à celui d'autres maladies inflammatoires chroniques considérées comme à « haut risque » cardiovasculaire (lupus, polyarthrite rhumatoïde). Il est nécessaire d'évaluer l'évolution du risque cardiovasculaire de ces patients sous modulateur de CFTR.
Le risque cardiaque est généralement déterminé par la présence de facteurs de risque traditionnels, comme le diabète et les maladies rénales, bien connus et dépistés chez les personnes atteintes de mucoviscidose. L'hypertension est un facteur de risque clé pour les maladies cardiaques dans la population générale et on estimait jusqu'à présent que la pression artérielle des personnes atteintes de mucoviscidose était généralement plus basse en raison des pertes de sel liées au dysfonctionnement de la protéine CFTR. Une étude récente retrouve une prévalence de l'hypertension artérielle entre 2 et 11 % chez les adultes atteints de mucoviscidose et plus fréquente chez les patients avec un événement cardiovasculaire, ce qui renforce l'importance de l'hypertension en tant que facteur de risque de maladie cardiaque dans la mucoviscidose. Des études ont également rapporté l'apparition d'une hypertension artérielle dans les premières semaines de traitement par modulateur de CFTR.

Le risque cardiovasculaire dans la mucoviscidose est donc un équilibre entre les effets bénéfiques des modulateurs du CFTR : diminution de l'inflammation systémique et du stress oxydatif et meilleur contrôle glycémique et les effets potentiellement aggravant, vieillissement, surpoids, dyslipidémie et hypertension artérielle.
Un suivi attentif des risques cardiovasculaires individuels, basé sur les antécédents familiaux cardiovasculaires, la surveillance tensionnelle, l'IMC, l'activité physique habituelle et le tabagisme, éventuellement associé à un ECG et à une échocardiographie cardiaque peuvent être envisagés.

Des stratégies préventives doivent être mises en œuvre comme la promotion d'un mode de vie sain et actif dès le diagnostic, l'adaptation des apports alimentaires en sel et en

graisses et un traitement par statines discuté au cas par cas comme dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires chez les personnes à risque.

6.2 Fertilité et mucoviscidose

Les femmes atteintes de mucoviscidose doivent avoir un suivi gynécologique régulier. Une contraception est recommandée chez toutes les femmes atteintes de mucoviscidose en âge de procréer et n'ayant pas de désir de grossesse. L'ensemble des méthodes de contraception doit être présenté à la femme et au couple et adapté en fonction des contre-indications médicales et des interactions médicamenteuses. En cas de prise d'un traitement inducteur enzymatique, par exemple le lumacaftor-ivacaftor, l'utilisation d'une contraception hormonale n'est pas recommandée. Les modulateurs du CFTR tels que ivacaftor seul, ivacaftor/tezacaftor, elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor ne sont pas inducteurs enzymatiques et autorisent la prescription d'une contraception hormonale chez les femmes atteintes de mucoviscidose. En cas de nécessité, les contraceptions d'urgence sont possibles.

L'amélioration de la qualité de vie et du pronostic des personnes atteintes de mucoviscidose est associée depuis de nombreuses années à une évolution des projets de vie. Le désir de parentalité est de plus en plus fréquent dans cette population. Cette tendance s'est encore accentuée depuis la disponibilité des modulateurs de CFTR. Ce projet de vie doit être programmé et accompagné par les équipes des CRCMs. Les spécificités de la prise en charge des patientes sous modulateurs de CFTR seront abordées dans chacune des parties spécifiques.

Fertilité féminine

La prévalence de l'infertilité et hypofertilité féminine chez les femmes avec une mucoviscidose est évaluée à 35%. L'étiologie de cette hypofertilité est multifactorielle. En cas d'infertilité, une aide médicale à la procréation peut être proposée par fécondation *in vitro* et insémination intra utérine. Chez les femmes sous modulateurs de CFTR (en particulier le Kalydeco® ou le Kaftrio®, Kalydeco®), une amélioration de la fertilité a été constatée avec un risque de grossesse non programmée. Une information précoce dès l'adolescence sur les méthodes contraceptives disponibles doit être délivrée.
Dans les couples dont l'un des membres est atteint de mucoviscidose, l'infertilité et/ou l'hypofertilité doit être discutée. Chez les couples ayant un désir de parentalité, l'ensemble des possibilités d'accès à la parentalité doit être présenté (grossesse spontanée, aide médicale à la procréation, adoption).

Infertilité masculine

Elle est quasi constante chez les hommes atteints de mucoviscidose du fait d'une absence bilatérale des canaux déférents ayant pour conséquence une azoospermie obstructive. Un spermogramme peut confirmer l'infertilité en montrant l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Une aide médicale à la procréation est possible avec un prélèvement de spermatozoïdes et une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Les modulateurs de CFTR ne permettent pas de restaurer la fertilité masculine.

6.3 Procréation et grossesse

Conseil génétique

Chez les couples dont au moins un des 2 partenaires est atteint de mucoviscidose avec un désir d'enfant, une consultation de conseil génétique est préconisée avec une analyse complète du gène CFTR chez le conjoint par une technique de séquençage de nouvelle génération. L'ensemble des options relatives à l'aide médicale à la procréation sera présenté (don de sperme ou d'ovocyte, diagnostic préimplantatoire, diagnostic prénatal) si un variant chez le conjoint non malade est identifié.

Evaluation pré-conceptionnelle

Le désir de grossesse doit être abordé avec les patientes en consultation avec pour objectif de répondre aux questions du couple et de programmer la grossesse au cours d'une évaluation pré-conceptionnelle réalisée en collaboration entre l'équipe du CRCM et un gynécologue-obstétricien.
Les facteurs pronostiques à identifier et à prendre en charge pour un projet de grossesse sont l'état nutritionnel pour un objectif d'IMC > à 22 kg/m^2, un équilibre du diabète, une optimisation du traitement de fond pour réduire le nombre d'exacerbations respiratoires, un contrôle de la concentration plasmatique des vitamines liposolubles. Une surveillance rapprochée du dosage de la vitamine A doit être effectué en cas de dosage supérieur à 10 000 UI/j ou de modification de la posologie, ainsi qu'une évaluation des traitements pour ne conserver que ceux compatibles avec une grossesse : une information sur le risque et les bénéfices materno-fœtaux de chaque traitement doit être discutée.

Prise en charge de la grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose

La prise en charge d'une grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose doit être multidisciplinaire et prendre en compte à la fois les spécificités médicales liées à la pathologie chronique et l'accompagnement de la future mère dans sa parentalité.

Gestion du traitement médicamenteux au cours de la grossesse

Concernant les traitements chroniques de la mucoviscidose, la poursuite des traitements inhalés mucolytiques (SSI hypertonique, dornase alfa), des extraits pancréatiques et de la supplémentation vitaminique est possible. Si l'état de santé maternel le justifie, la poursuite des traitements par antibiothérapie inhalée, par azithromycine peut être envisagée. En cas d'exposition fœtale à un traitement potentiellement délétère non substituable, une surveillance spécifique des potentiels effets indésirables doit être mise en place et l'équipe de néonatalogie doit en être informée.

Concernant la poursuite des modulateurs de CFTR : compte tenu de l'impact majeur de ces traitements sur la fonction respiratoire, la survenue d'exacerbation respiratoire et l'état nutritionnel, la décision d'interruption doit être réfléchie. En effet, un risque de dégradation clinique et de décès à l'arrêt de ces traitements a été décrit. Cette dégradation clinique rapide pourrait mettre en péril le déroulement de la grossesse. Les données actuelles établissent que les modulateurs de CFTR passent la barrière materno-fœtale et sont

dosables dans le sang de cordon et chez le fœtus. Les études pré-cliniques animales sur l'exposition in utero aux modulateurs de CFTR sont rassurantes sur le risque malformatif. Les connaissances actuelles sur l'impact fœtal des modulateurs du CFTR reposent sur la publication de cas cliniques, de cohortes de suivi rétrospectif et des données de pharmacovigilance qui semblent rassurantes quant à l'absence de sur risque malformatif chez le fœtus dont la mère est exposée aux modulateurs de CFTR à tous les stades de la grossesse.

Modalité de suivi au cours de la grossesse

- Surveillance obstétricale et dépistage recommandé selon les recommandations du Collège National des gynécologues obstétriciens. Une intensification du suivi doit être envisagée en fonction des facteurs de risques liés à la grossesse ou de la survenue de complications ;
- Un suivi mensuel est recommandé au CRCM ;
- Dépistage par hyperglycémie provoquée et prise en charge du diabète gestationnel. La prise en charge repose sur l'insulinothérapie en première intention et doit être réalisée en partenariat avec une filière de prise en charge du diabète gestationnel ;
- Surveillance diététique : prise de poids, dosage des vitamines liposoluble en début de grossesse et adaptation et surveillance des taux si nécessaire avec les précautions citées ci-dessus ;
- Surveillance des pathologies associées à la mucoviscidose ;
- Renforcement échographique en cas de facteur de risque comme un diabète déséquilibré antérieur à la grossesse.

Modalité d'accouchement

Les modalités de l'accouchement doivent être discutées de façon collégiale avec la patiente, l'anesthésiste, l'obstétricien et le médecin référent de la mucoviscidose. L'accouchement par voie basse doit être favorisé en fonction des conditions obstétricales habituelles. En cas de tentative d'accouchement par voie basse, un déclenchement peut être discuté en fonction des comorbidités, de l'éloignement géographique ainsi que de la tolérance pulmonaire en fin de grossesse. L'âge gestationnel de naissance dépendra de la tolérance maternelle avec comme objectif d'atteindre au moins 39 semaines d'aménorrhée. L'utilisation des prostaglandines dépendra de la sévérité de manifestations d'hyperréactivité bronchique associées. La durée des efforts expulsifs dépendra de la tolérance de la patiente et des facteurs obstétricaux habituels. Cela doit respecter dans la mesure du possible le projet de naissance du couple.

Allaitement et mucoviscidose

Si l'allaitement maternel est souhaité, ce dernier doit être encouragé en l'absence de contre-indications avérées chez les femmes porteuses de mucoviscidose. Les points de vigilances à considérer sont la dépense énergétique induite par l'allaitement et la compatibilité du traitement médicamenteux avec l'allaitement compte tenu du risque d'exposition du nouveau-né via l'allaitement maternel. Les modulateurs de CFTR passent dans le lait maternel dans de très faibles proportions. En 2024, les effets imputables au

traitement par modulateurs de CFTR chez le nouveau-né sont la survenue inconstante d'une cytolyse hépatique, parfois accompagnée d'une augmentation de la bilirubine. Ces anomalies sont le plus souvent résolutives. Par ailleurs, de très rares cas de cataractes congénitales ont été rapportés. A plus long terme, l'effet de l'exposition *in utero* n'est pas parfaitement connu et fait l'objet d'études en cours.

Suivi postnatal maternel

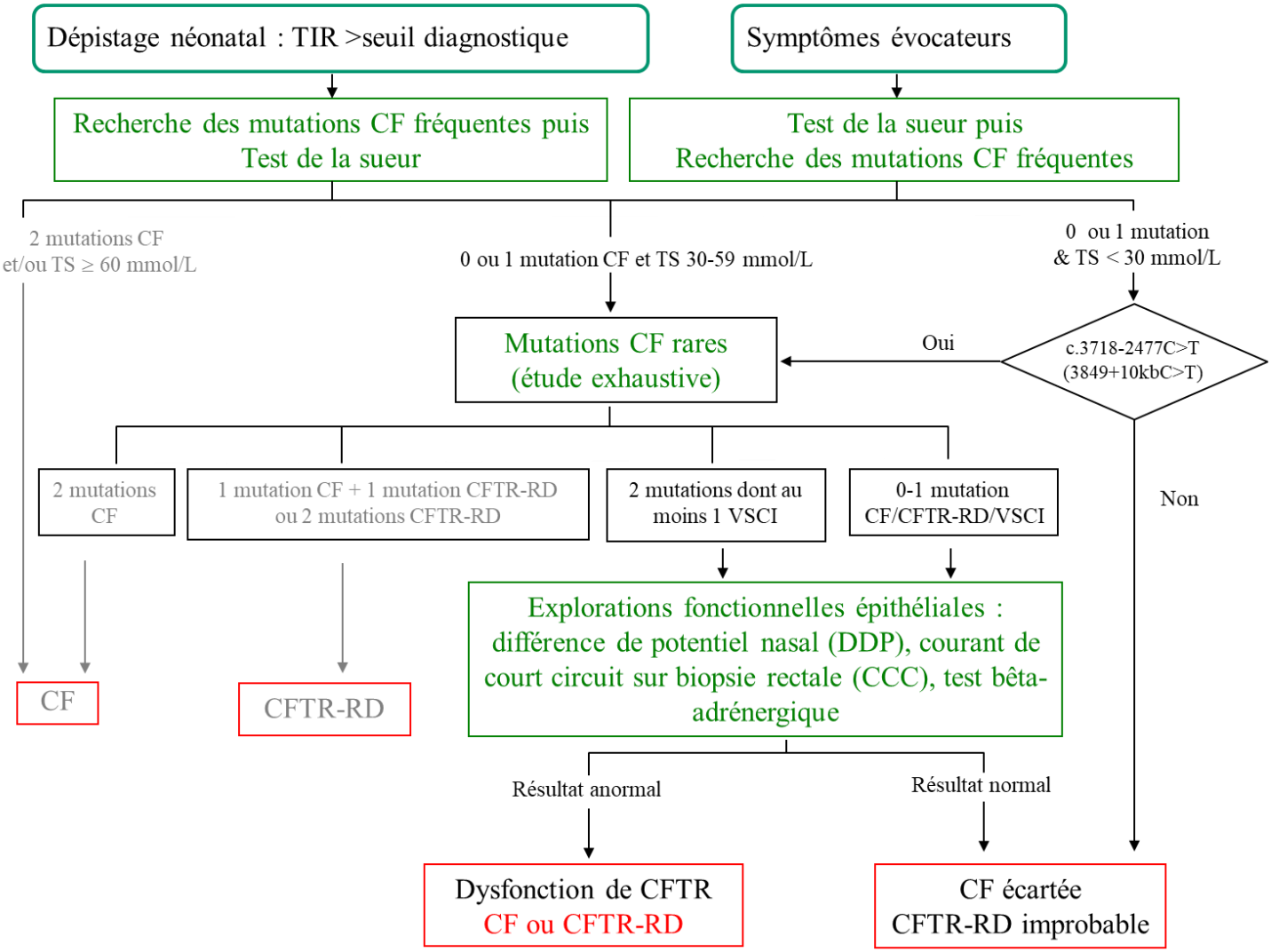
Une réévaluation précoce au CRCM est recommandée pour évaluer l'état nutritionnel et respiratoire de la patiente et s'assurer de la reprise de l'ensemble des thérapeutiques. Une consultation postnatale avec un gynécologue-obstétricien doit être programmée et une méthode contraceptive proposée.

Suivi du nouveau-né

Le suivi des nouveau-nés de mère atteintes de mucoviscidose rentre dans le cadre du suivi néonatal habituel. Chez les nouveau-nés porteurs d'une mucoviscidose et exposés *in utero* aux modulateurs du CFTR, le dépistage par dosage de la TIR peut être faussement négatif. Une surveillance spécifique peut-être préconisée chez les nouveau-nés non porteurs exposés *in utero* et/ou via l'allaitement maternel aux modulateurs de CFTR. Dans l'attente de données de suivi prospectif systématique de grande échelle (étude MAYFLOWER) et du recueil des déclarations de pharmacovigilance, un avis d'expert propose la réalisation systématique d'un bilan sanguin dans la première semaine de vie à la recherche d'une cytolyse hépatique, d'une augmentation de la bilirubine, d'une hypervitaminose A, d'une mesure du taux de prothrombine. En cas de poursuite de l'allaitement, la surveillance biologique doit être poursuivie. Ces propositions de suivi sont résumées dans l'Annexe 20 .

ANNEXES

Annexe 1 : Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



PNDS (2021) : Évaluation diagnostique et prise en charge des affections liées ou associées à CFTR

Annexe 2 : Classification des variants du gène *CFTR*

Cinq classes de mutations ou variations de séquence sont reconnues. Une mutation est rangée dans une catégorie en fonction du phénotype observé ou attendu lorsqu'elle est à l'état hétérozygote composite (une mutation sur chaque allèle parental) 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 bio-informatiques, tests fonctionnels d'impact sur l'épissage, la synthèse et la fonction de la protéine. Deux bases de données spécialisées dans la collecte et l'interprétation des variations du gène *CFTR* sont particulièrement utilisées pour définir cette classification : CFTR2 (www.cftr2.org) et *CFTR*-France (*CFTR*-France database). L'évaluation du caractère pathogène des variants 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 variants, les noms traditionnels étant indiqués entre parenthèses.

Classes de variants	**Définition**	**Conséquences pour le conseil génétique**	**Exemples**
Associés à la mucoviscidose ou « CF »	Variants dont l'effet délétère est démontré ou supposé et qui, à l'état hétérozygote composite avec un autre variant CF, sont observés chez des personnes atteintes 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)).
Associés aux affections liées à CFTR ou « AL-CFTR »	Variants dont l'effet délétère est supposé modéré ou mineur et qui, sans autre mutation en *cis*, et à l'état hétérozygote composite avec un variant CF, n'ont pas été identifiés chez des personnes atteintes 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;V201M;D1270N]), c.[1327G>T;1727G>C;2002C>T] ([D443Y; G576A;R668C;])
Associés à un large spectre phénotypique, Mucoviscidose/AL-CFTR	Variants retrouvés, à l'état hétérozygote composite avec un variant CF, à la fois chez des personnes atteintes de mucoviscidose présentant	La discussion d'un DPN/DPI* ou d'un test chez les apparentés majeurs asymptomatiques doit tenir compte du	- 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).

	une atteinte clinique modérée (voire très modérée), avec conservation de la fonction pancréatique et des patients adultes atteints de formes mono-symptomatiques.	caractère modéré des phénotypes associés.	
Neutres	Variations de séquence sans effet pathogène supposé d'après plusieurs arguments, notamment la présence en *trans* 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.1408G>A (M470V), c.1584G>A (E528E), c.2562T>G (T854T), c.3870A>G (P1290P)
De signification clinique inconnue ou VSCI	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 3 : Liste indicative des variants de CFTR considérés comme répondeurs ou non répondeurs à l'ETI

(08/2025- liste susceptible d'évoluer). Burgel et Marcus Mall. ERJ 2025 (in press)

Variants répondeurs à ETI **n=531**	**Variants non-répondeurs à ETI** **n=957**
F508del (clinical trials) [1-3]	955 véritables variants de Class I [5]
507 variants (EMA label, April 2025)	2 variants de Classe II [4] I507del, L227R
23 variants supplémentaires [4,5] ● **Epissage intronique profond** c.3874-4522A>G (n≥3) c.870-1113_870-1110del (n≥3) ● **Epissage** : 622-3T>G (n=1), 875+1G>A (n=1), 1341G>A (n=2), 1716+2T>C (n=1), 1898+3A>G (n=1), 3041-15T>G (n=2), 3272-11A>G (n=1), 4096-3C>G (n=1), 4374+1G>A (n=1) ● **Faux sens :** A559V (n=1), A1067D (n=1), D513G (n=1), E1044G (n=1), G149R (n=1), R31C (n=1), A561E (n=1), L101S (n=1), V938L-A969A (n=1) ● **Insertion/délétion:** 4382delA (n=1) ● **Duplication**: CFTR dup 1-3 (n=1)	

1: Middelton NEJM, 2019

2: Barry NEJM, 2021

3: Heijerman Lancet, 2019

4: Burgel. Lancet Respir Med, 2024

5: Burgel. eClinicalMedicine, 2025

Liste des 507 variants de CFTR identifiés comme possiblement répondeurs à l'association elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (EMA label. Avril 2025)

Le tableau 5 présente la liste des mutations du gène *CFTR* évoquées dans l'indication de Kaftrio. La détection chez un sujet des mutations du gène *CFTR* répertoriées dans ce tableau ne doit pas remplacer le diagnostic de mucoviscidose ni être utilisée comme seul déterminant à des fins de prescription.

Tableau 5 : Mutations du gène *CFTR* ayant été identifiées comme répondant à l'IVA/TEZ/ELX d'après les données cliniques et/ou les données *in vitro*

293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I506V;D1168G‡	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I521S	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W‡
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K‡	S1045Y
A120T	F587L	I618N	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351S
A455E*†	G27E	I1366N	Q1313K	T351S;R851L‡
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K162E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464E	R74Q	T501A
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q‡	T582S
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N‡	T908N
A566D	G194V	K522Q	R74W	T990I

A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N‡	T1036N*
A1006E	G213E;R668C‡	K1060T	R74W;R1070W;D1270N‡	T1057R
A1025D	G213V	L15P	R74W;S945L‡	T1086A
A1067P	G226R	L15P;L1253F‡	R74W;V201M‡	T1086I
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1081V	G314E	L102R;F1016S‡	R75L	T1299K
A1087P	G314R	L137P	R75Q;L1065P‡	V11I
A1319E	G424S	L159S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1374D	G437D	L165S	R75Q;S549N‡	V201M
A1466S	G461R	L167R	R117C†	V232A
C225R	G461V	L206W*†	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C491R	G463V	L210P	R117G	V317A
C590Y	G480C	L293P	R117H*	V322M
C866Y	G480D	L327P	R117L	V392G
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333F	R117L;L997F‡	V456A
D58H	G500D	L333H	R117P	V456F
D58V	G545R	L346P	R248K	V520I
D110E	G551A	L441P	R258G	V562I;A1006E‡
D110H	G551D*	L453S	R297Q	V562L
D110N	G551R	L467F	R334L	V591A
D192G	G551S	L558F	R334Q	V603F
D192N	G576A;R668C‡	L619S	R334W†	V920L
D373N	G576A;S1359Y‡	L633P	R347H*	V920M
D426N	G622D	L636P	R347L	V1008D
D443Y	G622V	L927P	R347P	V1010D
D443Y;G576A;R668C‡	G628A	L967F;L1096R‡	R352Q	V1153E
D529G	G628R	L973F	R352W	V1240G
D565G	G85E*†	L1011S	R516S	V1293G
D567N	G930E	L1065R	R553Q	V1293I
D579G	G970D	L1077P*†	R555G	V1415F
D614G	G970S	L1227S	R600S	W202C
D651H	G970V	L1324P	R709Q	W361R
D651N	G1047D	L1335P	R751L	W496R
D806G	G1047R	L1388P	R792G	W1098C
D924N	G1061R	L1480P	R792Q	W1282G
D979A	G1069R	M150K	R810G	W1282R
D979V	G1123R	M150R	R851L	Y89C
D985H	G1173S	M152L	R933G	Y109H
D985Y	G1237V	M152V	R1048G	Y109N
D993A	G1244E	M265R	R1066C†	Y122C
D993G	G1244R	M348K	R1066G	Y161C
D993Y	G1247R	M394L	R1066H*†	Y161D
D1152A	G1249E	M469V	R1070P	Y161S
D1152H*†	G1249R	M498I	R1070Q	Y301C
D1270N*	G1265V	M952I	R1070W	Y563N
D1270Y	G1298V	M952T	R1162Q	Y913S
D1312G	G1349D	M961L	R1239S	Y919C
D1377H	G149R;G576A;R668C‡	M1101K*†	R1283G	Y1014C
D1445N	H139L	M1137R	R1283M	Y1032C
E56K	H139R	M1137V	R1283S	Y1032N
E60K	H146R	M1210K	R1438W	Y1073C
E92K	H199Q	N186K	S13F	Y1092H
E116K	H199Y	N187K	S13P	Y1381H
E116Q	H609L	N396Y	S18I	
E193K	H620P	N418S	S18N	
E217G	H620Q	N900K	S50P	

Certains patients sont porteurs de deux mutations du gène *CFTR* autres que *F508del* rares non répertoriées dans le tableau 5. Sous réserve qu'ils ne soient pas porteurs de deux mutations de classe I (non-sens ; mutations connues pour ne pas produire de protéine CFTR ; voir rubrique 4.1), il est possible qu'ils répondent au traitement. Chez ces patients, le traitement par Kaftrio peut être envisagé sous surveillance médicale étroite si le médecin considère que les bénéfices attendus prédominent sur les risques potentiels.

Chez chaque patient, le diagnostic de mucoviscidose doit être établi en accord avec les recommandations diagnostiques et suivant l'appréciation clinique car il existe une très grande variabilité du phénotype chez les patients de même génotype.

* Mutations pour lesquelles la réponse est étayée par les données cliniques.
† Mutations pour lesquelles la réponse est étayée par les données en vie réelle chez ≥ 5 patients.
‡ Mutations complexes ou composites où un seul allèle du gène *CFTR* porte plusieurs mutations ; celles-ci sont observées indépendamment de la présence de mutations sur l'autre allèle.
Les mutations non annotées sont mentionnées compte tenu des résultats observés i*n vitro* sur cellules FRT, montrant une réponse positive évocatrice d'une possible réponse clinique.

Annexe 4 : Tableau des antibiotiques oraux ou intraveineux utilisables chez les personnes atteintes de mucoviscidose

AVANT infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa*		**APRES infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa***	
***Staphylococcus aureus* méticilline sensible**	***Staphylococcus aureus* méticilline résistant**	**Voie orale**	**Voie intraveineuse**
Cloxacilline (PO-IV) (50mg/kg/j) **Oxacilline (IV)** (50mg/kg/j)	**Pristinamycine (PO)** (50mg/kg/j)	**Ciprofloxacine (PO)** 40 à 50mg/kg/j	**Céphalosporines 3G** Ceftazidime 100-200mg/kg/j
Lorsqu'associé à la présence d'*Haemophilus influenzae* : **Amoxicilline-ac.clavulanique (PO-IV)** de 40 mg/5 mg/kg/jour à 80 mg/10 mg/kg/jour **Cefixime** 8mg/kg/j (< 12 ans) 200 mg/12h (≥ 12 ans) **Cefpodoxime** 8mg/kg/j (enfant) 200 mg/12h (≥ 12 ans)			**Céphalosporines 3G + inhibiteurs de béta-lactamase** Ceftazidime/Avibactam Ceftolozane/Tazobactam **Aztréonam/Avibactam**
			Autres céphalosporines Céfidérocol

Pristinamycine (PO) (50mg/kg/j)	**SMX-TMP *(PO)** 40 à 50mg/kg/j		**Aminosides**** Tobramycine 10mg/kg/j en 1 administration par jour Amikacine 15mg/kg/j en 1 administration par jour
SMX-TMP *(PO) 40 à 50mg/kg/j de SMX	**Acide fusidique (PO-IV)** 50 à 100mg/kg/j + **Rifampicine (PO)** 20 à 30mg/kg/j		**Uréïdopénicillines** Pipéracilline 300-400mg/kg/j Pipéracilline-Tazobactam 300mg/kg/j
Minocycline (PO) 4 mg/kg/j **Doxycycline (PO)** 4mg/kg/j	**Linezolide (PO)** 10mg/kg/dose/8h **Tedizolide (PO)** 200mg/24h		**Carboxypénicillines** Ticarcilline 300-600mg/kg/j Ticarcilline-Ac. Clav 300-600mg/kg/j
	Vancomycine (IV) **Teicoplanine (IV)** **Fosfomycine (IV)**		**Carbapénèmes** Imipénème 60-100mg/kg/j Méropénème 120mg/kg/j **Carbapénèmes + inhibiteurs de béta-lactamase** Méropénème/Vaborbactam Imipénème/Cilastatine/Relebactam
	Ceftaroline (IV)		

*sulfaméthoxazole/triméthoprime ; **adaptation posologique nécessaire. Les posologies ne sont indiquées que pour les antibiotiques les plus couramment utilisés. Ceux pour lesquels les posologies ne sont pas précisées relèvent de la décision du médecin du CRCM, idéalement après discussion avec un médecin bactériologiste et/ou un médecin infectiologue.

Annexe 5 : Critères de diagnostic d'une ABPA

TABLE 1 Revised International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)-ABPA working group consensus criteria for diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)

Predisposing conditions (asthma, cystic fibrosis, chronic obstructive lung disease, bronchiectasis) or [a]compatible clinico-radiological presentation
Essential components
[b]*A. fumigatus*-specific IgE ⩾0.35 kUA·L^{-1}
[c]Serum total IgE ⩾500 IU·mL^{-1}
Other components (any two)
[d]Positive IgG against *A. fumigatus*
Blood eosinophil count ⩾500 cells·µL^{-1} (could be historical)
Thin-section chest computed tomography consistent with ABPA (bronchiectasis, mucus plugging and [e]high-attenuation mucus) or fleeting opacities on chest radiograph consistent with ABPA
Important considerations
[a]Expectoration of mucus plugs, finger-in-glove and fleeting opacities on chest radiograph, lung collapse, and others.
[b]A positive type 1 skin test is acceptable when *Aspergillus*-IgE is unavailable.
[c]Serum total IgE <500 IU·mL^{-1} may be acceptable if all other criteria are fulfilled.
[d]*A. fumigatus*-specific IgG can be detected using lateral flow assays or enzyme immunoassays. The cut-offs for *A. fumigatus*-specific IgG must be developed for specific populations (*e.g.* ⩾27, ⩾60 and ⩾40 mgA·L^{-1} for India, Japan and the UK, respectively). In the absence of population-specific cut-offs, we suggest using manufacturer recommendations.
[e]High-attenuation mucus is pathognomonic of ABPA and confirms ABPA diagnosis even if all other criteria are not fulfilled.
Elevated IgE against rAsp f1, f2 and f4 supports the diagnosis of ABPA and could be used as another component for diagnosing ABPA.

A. fumigatus: *Aspergillus fumigatus*; rAsp: recombinant *A. fumigatus*.

Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/ mycoses. Eur Respir J 2024; 63: 2400061 [DOI: 10.1183/13993003.00061-2024].

Annexe 6 : Traitement des infections à mycobactéries atypiques

1-Critères diagnostic d'infection pulmonaire en rapport avec une mycobactérie non tuberculeuse (Daley CID 2020)

Clinical	Pulmonary or systemic symptoms	***Both clinical and radiologic criteria required***
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	
And	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic[¶]	1) Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures *or* 2) Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage *or* 3) Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

Source: Official ATS/IDSA statement [4]. AFB: acid-fast bacilli; NTM: nontuberculous mycobacteria. [#]: expert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination. Patients who are suspected of having NTM pulmonary disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded. Making the diagnosis of NTM pulmonary disease does not *per se*, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on the potential risks and benefits of therapy for individual patients. [¶]: when 2 positive cultures are obtained, the isolates should be the same NTM species (or subspecies in the case of *M. abscessus*) in order to meet disease criteria.

2-Dosage des médicaments utilisés dans le traitement des infections pulmonaire à mycobactérie non tuberculeuse (Daley CID 2020)

Drug	Daily Dosing	Thrice Weekly Dosing	Hepatic Impairment	Renal Impairment
Oral				
Azithromycin	250–500 mg per day	500 mg per day	N/A	N/A
Ciprofloxacin	500–750 mg twice per day	N/A	N/A	250–500 mg dosed at intervals according to CrCl
Clarithromycin	500 mg twice per day	500 mg twice per day	N/A	Reduce dose by 50% if CrCl < 30 mL/min
Clofazimine[a]	100–200 mg per day	N/A	Caution in severe hepatic impairment	N/A
Doxycycline	100 mg once to twice a day	N/A	N/A	N/A
Ethambutol	15 mg/kg per day	25 mg/kg per day	N/A	Increase dosing interval (eg, 15–25 mg/kg, 3 times per week)
Isoniazid	5 mg/kg up to 300 mg per day	N/A	Caution	N/A
Linezolid	600 mg once or twice per day[b]	N/A	N/A	N/A
Moxifloxacin	400 mg per day	N/A	N/A	N/A
Rifabutin	150–300 mg per day (150 mg per day with clarithromycin)	300 mg per day	Caution	Reduce dose by 50% if CrCl < 30 mL/min
Rifampicin (rifampin)	10 mg/kg (450 mg or 600 mg) per day	600 mg per day	Caution	N/A
Trimethoprim/sulfamethoxazole	800 mg/160 mg tab twice daily	N/A	Caution	Reduce dose by 50% if CrCl15–30 mL/min
Parenteral				
Amikacin (IV)	10–15 mg/kg per day[c], adjusted according to drug level monitoring[d]	15–25 mg/kg per day[c], adjusted according to drug level monitoring[d]	N/A	Reduce dose or increase dosing interval (eg, 15 mg/kg, 2–3 times per week)
Cefoxitin (IV)	2–4 g 2–3 times daily (maximum daily dose is 12 g/day)	N/A	N/A	Reduce dose or increase dosing interval
Imipenem (IV)	500–1000 mg, 2–3 times per day	N/A	N/A	Reduce dose or increase dosing interval
Streptomycin (IV or IM)	10–15 mg/kg per day, adjusted according to drug level monitoring	15–25 mg/kg per day, adjusted according to drug level monitoring	N/A	Reduce dose or increase dosing interval (eg, 15 mg/kg, 2–3 times per week)
Tigecycline (IV)	25–50 mg once or twice per day[b]	N/A	25 mg once or twice daily per day in severe hepatic impairment	N/A
Inhalation				
Amikacin liposome inhalation suspension	590 mg per day	N/A	N/A	N/A
Amikacin, parenteral formulation	250–500 mg per day	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: CrCL, creatinine clearance; IM, intramuscular; IV, intravenous; N/A, not applicable.

[a]Clofazimine availability varies by country. In the United States, an investigational new drug application is required.

[b]Most experts recommend once daily dosing of linezolid and tigecycline due to the high rate of drug-related adverse reactions associated with twice daily dosing

[c]The use of the described regimens for 15 weeks was associated with permanent ototoxicity in approximately one third of patients, and the risk was associated with age and cumulative dose [154]. Given the high rates of ototoxicity, risks and benefits should be carefully considered in light of the goals of therapy. Clinicians should consider lower dose ranges and probably rely on intermittent dosing when more prolonged therapy is employed.

[d]Drug level monitoring: Trough < 5 mg/L; Peak with daily dosing 35–45 µg/mL; Peak with intermittent dosing 65–80 µg/mL [154].

3- Protocoles de traitement pour *Mycobacterium abscessus* selon le type de résistance aux macrolides (mutée ou inductible) (Daley CID 2020)

Macrolide susceptibility pattern		Number of drugs*	Preferred drugs	Frequency of dosing
Mutational#	Inducible¶			
Susceptible	Susceptible	Initial phase ⩾3	*Parenteral (choose 1–2)* Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline *Oral (choose 2)* Azithromycin (clarithromycin)§ Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ⩾2	*Oral/inhaled (choose 2–3)* Azithromycin (clarithromycin)§ Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	
Susceptible	Resistant	Initial phase ⩾4	*Parenteral (choose 2–3)* Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline *Oral (choose 2–3)* Azithromycin (clarithromycin)ᶠ Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ⩾2	*Oral/inhaled (choose 2–3)* Azithromycin (clarithromycin)ᶠ Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase ⩾4	*Parenteral (choose 2–3)* Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline *Oral (choose 2–3)* Azithromycin (clarithromycin)ᶠ Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ⩾2	*Oral/inhaled (choose 2–3)* Azithromycin (clarithromycin)ᶠ Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

#: mutational resistance: none present: isolate determined to be phenotypically susceptible at 3–5 days of incubation in culture. Present: isolate determined to be phenotypically resistant at 3–5 days of incubation or sequencing identifies *rrl* mutation know to confer resistance. ¶: inducible resistance: functional *erm*(41) gene: isolate determined to be resistant after 14 days of incubation or sequencing identifies functional gene sequence. Nonfunctional *erm*(41) gene: isolate determined to be susceptible after 14 days of incubation or sequencing identifies truncated sequence or C28 mutation (in subspecies *abscessus*). *: initial phase refers to the time that the parenteral agents are being given. Continuation phase refers to the subsequent phase of therapy that typically includes oral antimicrobial agents sometimes paired with inhaled agents. §: azithromycin (clarithromycin) is active in this setting and should be used whenever possible. ᶠ: azithromycin (clarithromycin) activity is unlikely but can be added for its immunomodulatory effects but should not be counted as active against *M. abscessus* with a functional *erm*(41) gene. In this setting, frequent sputum cultures should be obtained to detect potentially new organisms like *M. avium* complex.

4-Protocoles de traitement pour *Mycobacterium avium*, (Daley CID 2020)

Organism	No. of Drugs	Preferred Drug Regimen[a]	Dosing Frequency
M. avium complex			
Nodular-bronchiectatic	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	3 times weekly
Cavitary	≥3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin IV (streptomycin)[b]	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)
Refractory[c]	≥4	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin liposome inhalation suspension or amikacin IV (streptomycin)[b]	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)

Annexe 7 : Définitions et recommandations

Activité physique adaptée : L'article D. 1172-1 du CSP – décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 – art. 1 donne une définition règlementaire à l'APA : « On entend par activité physique adaptée au sens de l'article L. 1172-1, la pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires.

La dispensation d'une activité physique adaptée a pour but de permettre à une personne d'adopter un mode de vie physiquement actif sur une base régulière afin de réduire les facteurs de risque et les limitations fonctionnelles liés à l'affection de longue durée dont elle est atteinte. Les techniques mobilisées relèvent d'activités physiques et sportives et se distinguent des actes de rééducation qui sont réservés aux professionnels de santé, dans le respect de leurs compétences. »

Activité physique : "L'OMS définit l'activité physique comme tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie. L'activité physique désigne tous les mouvements que l'on effectue notamment dans le cadre des loisirs, sur le lieu de travail ou pour se déplacer d'un endroit à l'autre. Une activité physique d'intensité modérée ou soutenue a des effets bénéfiques sur la santé « *Organisation Mondiale de la Santé »*

Exercice physique : "L'exercice physique est une activité physique planifiée et répétitive : par exemple, courir ou faire de la marche. Il peut être souvent réalisé sans infrastructures lourdes et sans équipements spécifiques et ne répond pas à des règles de jeu." *Ameli.fr*

Maison sport santé : La « Maison Sport-Santé" participe activement à la coordination et à la mise en réseau des différents acteurs de la santé, du sport et de l'activité physique adaptée tout au long du programme sport-santé personnalisé. Elle doit permettre d'informer le public, d'établir un programme sport-santé personnalisé et d'orienter vers les intervenants disposant des compétences requises. *Ministère des solidarités et de la santé, Ministère chargé des sports, Cahier des charges des "Maisons Sport Santé"; 2021*

Recommandation OMS : L'OMS recommande au moins 60 minutes d'activité physique modérée à vigoureuse par jour pour les enfants d'âge scolaire et 150 minutes par semaine pour les adultes en incluant des activités de renforcement musculaire 2 à 3 fois par semaine. Les enfants d'âge préscolaire devraient consacrer au moins 180 minutes/jour à différentes activités physiques et réduire le temps d'écran à 1 heure maximum. Recommandations globales (World Health Organisation. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2020)

Annexe 8 : Tableau des interventions des professionnels et autres intervenants

Tableau des interventions des professionnels et autres intervenants

Métiers \ Limitations	Aucun limitation	Limitation minime	Limitation modérée	Limitation sévère
Masseurs kinésithérapeutes	+/-	+	++	+++
Ergothérapeutes et psychomotriciens (dans leur champ de compétences respectif)	(si besoin déterminé)	(si besoin déterminé)	++	+++
Enseignants APA	+/-	++	+++	++
Educateurs sportifs	+++	+++	+	non concernés
Titulaires d'un titre à finalité professionnelle ou d'un certificat de qualification professionnelle inscrit sur l'arrêté interministériel	+++	++	+*	non concernés
Titulaires d'un diplôme fédéral inscrit sur l'arrêté interministériel	+++	++	+*	non concernés

*Concernés à la condition d'intervenir dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire

Source : Instruction interministérielle no DGS/EA3/DGESIP/DS/SG/2017/81 du 3 mars 2017 relative à la mise en œuvre des articles L. 1172-1 et D. 1172-1 à D. 1172-5 du code de la santé publique et portant guide sur les conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée

Annexe 9 : 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 d'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 mère, 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 (+/- dégradation prétransplantation).

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 multiviscérale, avec des besoins nutritionnels (régime hypercalorique, riche en graisses) et des complications (diabète insulinodépendant, 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 (oxygéno-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 10 : 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

- 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. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon / Juillet 2017

Annexe 11 : Conseils d'utilisation des désinfectants

Les produits désinfectants peuvent irriter la peau, les yeux et les voies respiratoires, il est conseillé de :

- Bien aérer lors de leur utilisation
- Vaporiser les sprays sur un chiffon et non directement sur la surface.
- Eviter tout contact oculaire ou cutané avec ces produits.
- Eviter de mélanger les différents produits désinfectants et détartrants

1. L'eau de Javel

Le chlore contenu dans l'eau de Javel est rapidement bactéricide, virucide et fongicide. L'eau de Javel doit toujours être utilisée seule, elle n'est pas compatible avec les acides, détergents et autres produits désinfectants : rincer abondamment les produits détergents avant l'emploi pour éviter les dégagements gazeux. Elle ne doit pas être employée sur des appareils ou des matériels oxydables (aluminium, cuivre, ...).

Elle s'utilise généralement diluée à partir des solutions commerciales et se dégrade alors rapidement, elle doit être utilisée dans les 24h. Lors des dilutions, mettre la Javel dans l'eau et non l'inverse pour éviter les projections et utiliser de l'eau froide.
Une dilution à 0.5% est proposée pour les surfaces contaminées non en contact alimentaire comme les siphons, pommeaux de douche.

	Dilution pour obtenir une solution à 0,5%
Bouteille à 2,6%	Pour obtenir de la Javel à 0,5% mettre un volume de javel pour 4 volumes d'eau. Ex : 1 litre d'eau de Javel dans 4 litres d'eau froide 250 ml d'eau de Javel dans 1 litre d'eau froide
Berlingot	Dilution en 2 temps - 1 berlingot de 250 ml dans 750 ml d'eau froide (= 1L à 2,6%) - Puis diluer 1 litre d'eau de Javel à 2,6% pour 4 litres
Pastilles à 1,5 g de chlore actif	Habituellement 1 pastille d'eau de Javel dans 4 litres d'eau froide (Attention la concentration des pastilles peut varier entre les marques)

2. Les ammoniums quaternaires et aldéhydes (Sanytol®, sprays désinfectants 99.9% du commerce sans javel, produits Anios®, …)

Ces produits ont une action synergique, utilisés ensemble ou avec de l'alcool et leur spectre d'activité est relativement large sur les bactéries, virus et moisissures. Ils se présentent dans le commerce sous forme de sprays, lingettes ou de produits en bouteille à diluer. Dans le cas de produits à diluer, respecter les conseils de dilution recommandés par le fabricant.

3. L'alcool à 70°

L'alcool à 70% n'est pas à proprement parler un produit d'entretien mais un puissant désinfectant médical. Son usage peut se concevoir pour la désinfection de surfaces et d'objets. L'alcool ou éthanol est bactéricide, virucide, mais n'est pas fongicide.

Annexe 12 : Structure de l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

Table 1
Whole-time equivalents per clinic size: full-time paediatric patients[a].

The MDT	50 patients	150 patients	≥250 patients[b]
Consultant 1	0.5	1	1
Consultant 2	0.3	0.5	1
Consultant 3	–	–	0.5
Medical trainees	0.8	1.5	2
Specialist nurse	2	3	4
Physiotherapist	2	3	4
Dietitian	0.5	1	1.5
Clinical psychologist	0.5	1	1.5
Social worker	0.5	1	1
Pharmacist	0.5	1	1
Secretary	0.5	1	2
Database coordinator	0.4	0.8	1

[a] Patients with CFTR-related disorders should not be counted.
[b] When clinics care for significantly more than 250 patients, additional consultants should be added to the multidisciplinary team (MDT) at a rate of approximately one additional consultant per extra 100 patients. Additional allied health professionals and support staff will also be required. There is likely to be a limit to the number of patients who can be cared for effectively in a CF Centre. This number will vary according to the facilities available in the hospital housing the Centre and the capacity of that hospital to support adequate staffing for the Centre. The MDT in individual Centres should review patient numbers annually and appreciate when resources are becoming stretched beyond the limit allowing care to be delivered to the standards recommended in guidelines. Paediatric patient numbers are likely to remain relatively stable but adult numbers are increasing every year. The need to establish a new adult Centre in any region must be considered proactively. Supply must precede, or coincide with, need.

Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros. 2014;13 Suppl 1:S3-22

Annexe 13 : Propositions de fréquence des principales évaluations cliniques et paracliniques au cours du suivi des personnes atteintes de mucoviscidose

	Annonce diagnostique nouveau-né dépisté ou iléus (1)	Annonce diagnostique sur symptômes (2)	Consultations de suivi (3)	Investigations annuelles ou périodique (4)	Investigations régulières espacées de plus d'un an (5)
CONSULTATIONS					
Médicale	x	x	x	x	
Infirmière coordinatrice	x	x	o	x	
Kinésithérapeute	x	x	x	x	
Diététique	o	o	o	x	
EAPA			o	o	
Psychologue	x	x	o	o	
Assistante sociale	x	x	o	o	
Education thérapeutique			o	o	
Spécialisées				o	
DIAGNOSTIC					
Trypsinémie	o				
Test de la sueur	x	x			
Génétique CFTR	x	x			
Elastase fécale	x	x			
Echographie abdominale	o	x			x
RESPIRATOIRE					
Examen clinique/SpO2%	x	x	x	x	
EFR Courbe débits volume ± test réversibilité		x	x	x	
Pléthysmographie		o	o	o	
LCI / Résistances pulmonaires			o	o	
Test de marche 6 minutes / VO2 Max				o	
Gaz du sang			o		
Rx Thorax	o	x	o	o	

TDM Thoracique				**o**	**x**
IRM Pulmonaire				**o**	**o**
Fibroscopie bronchique (LBA)					**o**
INFECTIEUX					
ECBC (Bactériologie + antibiogramme, mycologie) **Chez les non sécrétants** **Expectoration induite ou écouvillon pharyngé**	**x**	**x**	**x**	**x** **x**	
Recherche mycobactérie		**o**	**o**	**x**	
Prélèvements ORL bactériologiques et mycologiques		**o**	**o**	**o**	
IgE Totales		**o**	**o**	**x**	
IgE spécifiques et sérologie aspergillaire		**o**	**o**	**x**	
CRP			**o**	**o**	
IgG, IgA, IgM		**x**	**o**	**o**	
GASTRO-ENTERO-HEPATIQUE NUTRITION					
Examen clinique, Poids, Taille, IMC	**x**	**x**	**x**	**x**	
Transaminase, GGT, Phosphatases alcalines, bilirubine, plaquettes		**x**	**o**	**x**	
Vitamine A, D, E , K, Taux de Prothrombine	**x**	**x**	**o**	**x**	
Albuminémie		**o**		**x**	
Electrophorèse des protéines				**o**	
Echographie hépatique (+/- doppler)					**x** **Au moins tous les 2 ans de l'âge de 3 ans à l'adolescence, régulier chez l'adulte (sans + de précision)**
Fibroscan hépatique (+/-et splénique)					**o**
IRM / TDM abdominal					**o**
Endoscopie digestive Haute					**o**
Endoscopie digestive basse				**o§**	

ORL					
Consultation		**o**	**o**	**o**	
Nasofibroscopie		**o**	**o**	**o**	**x**
TDM ou cone beam sinus				**o**	**o**
Audiogramme				**o**	
PHOSPHO-CALCIQUE, OSSEUX, ARTICULAIRE					
Examen clinique (déformations, douleurs)			**x**	**x**	
25 OH-Vit D	**x**	**x**	**0**	**x**	
PTH, Ostéocalcine					**o**
Calcium, phosphore			**o**	**x**	
Ostéodensitométrie					**x#**
CROISSANCE PUBERTE					
Examen clinique (poids, taille, BMI, vitesse croissance)			**x**	**x**	
Age osseux					**o**
Stade de Tanner (stades de développement pubertaire)				**x**	
DIABETE ATTEINTE RENALE METABOLISME divers					
Examen clinique, pertes urinaire		**x**	**x**	**x**	
Ionogramme, urée, Créatinémie			**o**	**x**	
Protéinurie, clairance créatinine, Urée/créat urinaire				**o**	
HGPO				**x#**	
HbA1c				**o**	
Mesure continue du glucose				**o**	
Bilan lipidique (cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides)				**x**	
Echographie rénale					**o**

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE- FERTILITE					
Consultation spécialisée-APM				**o**	
Consultation **Frottis cervico-utérin** **Mammographie**				x x idem population générale tous les 3 ans de 50 à 74 ans x Examen mammaire tous les ans à partir de 20 ans x idem population générale de 25 à 65 ans	
CARDIOLOGIE VASCULAIRE					
Examen clinique, pression artérielle	**x**	**x**	**x**	**x**	
ECG					**o**
Echographie doppler transthoracique					**o**

(o) non recommandé systématiquement
(x) indispensable ou fortement recommandé
(#) à partir de 10 ans puis fréquence adaptée aux résultats initiaux ou lors de situation spécifique (projet transplantation)
(§) : tous les 5 ans à partir de 40 ans (30 ans si transplantation), endoscopie digestive basse pour dépistage du cancer colorectal
(1) L'annonce du diagnostic regroupe la première consultation et celles successives 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) Examens à réaliser régulièrement moins d'une fois par an

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

Annexe 14 : Proposition de fréquence des évaluations cliniques et paracliniques au cours du suivi des patients transplantés pulmonaires

Dépistage/prise en charge des complications non immunologiques liées à la transplantation	**Ambulatoire une fois par mois**	**À chaque consultation, au moins tous les 3 mois**	**Une fois par an**	**Fréquence variable et situations spécifiques**
1- Cardiovasculaires et rénales				
Mesure de pression artérielle		X		
Cholestérol total, HDL, LDL, Triglycérides			X	
Ionogramme sanguin, créatinine, Créatinémie et estimation du débit de filtration glomérulaire, dosage anticalcineurines et inhibiteurs de mTor	X			
Protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie			X	
ECBU			X	
Échographie rénale				X
Échodoppler des artères rénales				X
Consultation néphrologue				X
ECG			X	
Échographie cardiaque trans thoracique				Selon situation spécifique et à titre systématique tous les 5 ans à partir de 5 ans de transplantation pulmonaire
Test d'ischémie myocardique				X
Consultation cardiologue				X
Échodoppler artériel troncs supra-aortiques et membres inférieurs				Selon situation spécifique et à titre systématique tous les 5 ans à partir de 5 ans de TP
2- Néoplasiques				
Peau : - Consultation spécialisée de dépistage - En cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire ou de kératoacanthome		X	X	

- En présence d'autres lésions pré malignes ou malignes		X		
Gynécologiques : - Consultation spécialisée, frottis cervico-utérin, - Mammographie - Échographie mammaire - Échographie pelvienne			X	X chez les candidates à la TP et les transplantées, le frottis cervico-utérine peut être anticipé avant 25 ans X idem population générale X selon situation spécifique X selon situation spécifique
Prostate : - Dosage de PSA - Consultation et examens spécialisés				X idem population générale X selon situation spécifique
Colon : coloscopie (après préparation spécifique)				- À partir de 30 ans et dans les 2 ans suivant la greffe Puis : - Tous les 5 ans si premier examen négatif - À 3 ans en cas d'anomalie
Œsophage : fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD)				- FOGD de dépistage de l'endobrachyoesophage (EBO) si symptômes de reflux évoluant depuis plus de 5 ans - Surveillance EBO selon recommandations European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) de 2017
3- Autres				
Consultation ophtalmologique (dépistage cataracte cortico-induite notamment)			X	
Suivi dentaire				Tous les 4 à 6 mois
Vaccins : vérification adéquation du statut du patients aux recommandations et mise à jour si besoin			X	
Ostéodensitométrie				Selon la -situation spécifique

Annexe 15 : Critères qualitatifs pour la réalisation de la télémédecine, téléconsultations, télé expertises et suivis médicaux avec outils connectés

Environnement pour les professionnels de santé et le patient

- Pièce calme sans bruit de fond
- Pas d'interruption ni côté médical ni côté patient
- Installation confortable
- S'assurer de la confidentialité des échanges
- Tenue correcte sans distraction de l'entourage

Modalités techniques

- Qualité du matériel informatique et audiovisuel
- Qualité de la connexion internet
- Vérifier que le patient et sa famille voient bien le ou les professionnels de santé et la qualité du son
- Avoir une solution téléphonique de secours si le système informatique dysfonctionne
- Développer les compétences des soignants et des patients pour la télémédecine.
- S'assurer que toutes les problématiques ont pu être abordées avant la fin de la téléconsultation

Communication, échanges :

- Obtenir le consentement du patient pour les échanges d'informations et de données
- Prendre en considération la problématique du consentement si le patient est vulnérable ou pédiatrique.
- Former les patients à l'utilisation des différents moyens d'échange en face à face (questionnaire, outils interactifs, outils connectés…)
- Adapter le mode de communication au patient (patient pédiatrique, vulnérable…)
- Bien conduire les échanges pour couvrir toutes les problématiques cliniques
- Bien prendre en compte le langage corporel
- Adapter les questions selon l'environnement et les capacités du patient
- Favoriser un bon contact visuel avec le patient
- Si besoin de consulter des documents ou un autre écran, le verbaliser au patient
- Donner les documents, ordonnances nécessaires de façon sécurisée

Utilisation d'outils connectés

- Prendre un temps d'éducation spécifique à l'utilisation, à l'autonomisation et à l'entretien
- Intégrer les données des outils connectés à la téléconsultation et au suivi
- Si le suivi connecté est intégré au parcours de soin, s'assurer de l'information et du consentement du patient ou de ses représentants légaux.

Evaluation :

- S'assurer de la satisfaction du patient et de de son accord pour l'intégration des visites virtuelles et/ou de l'utilisation d'outils connectés, au suivi en soins courants en présentiels.
- Convenir des modalités des prochains rendez-vous.

Annexe 16 : Définition du diabète de la mucoviscidose selon les critères validés par l'American Diabetes Association et la Pediatric Endocrine Society en 2022

Glycémie aléatoire	≥200 mg/dl (≥11.1 mmol/l) + symptômes de diabète (polyurie et polydipsie) Nutrition entérale : ≥200 mg/dl (≥11.1 mmol/l) pendant ou après la nutrition deux jours successifs
HGPO glycémie à 2 heures	≥200 mg/dl (≥11.1 mmol/l)
Glycémie à jeun	≥126 mg/dl (≥7.0 mmol/l)
Hémoglobine Glycquée (HbA1c)	≥6.5% (≥48 mmol/mol)

Annexe 17 : Catégories d'anomalies de la tolérance au glucose décrites sur la base des résultats de l'HGPO

Anomalies de la tolérance au glucose au cours de la mucoviscidose définies selon l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

Anomalies de la tolérance au glucose	Glycémie à jeun	Glycémie 2 heures	Glycémie 1 heure
Normale	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL	Sans INDET < 11,1 mmol/L (< 200 mg/dL) Avec INDET ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL
Hyperglycémie modérée à jeun	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L ≥ 110 mg/dL et < 126 mg/dL	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL	
Intolérance au glucose sans hyperglycémie à jeun	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L et < 11,1 mmol/L ≥ 140 mg/dL et < 200 mg/dL	
Intolérance au glucose avec hyperglycémie modérée à jeun	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L ≥ 110 mg/dL et < 126 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L et < 11,1 mmol/L ≥ 140 mg/dL et < 200 mg/dL	
Diabète sans hyperglycémie modérée à jeun	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	≥ 11,1 mmol/L ≥ 200 mg/dL	
Diabète avec hyperglycémie à jeun	> 7 mmol/L > 126 mg/dL	≥ 11,1 mmol/L ≥ 200 mg/dL	

Annexe 18 : Modalités de réalisation de l'HGPO

L'examen sera pratiqué chez un patient au repos après un jeûne nocturne d'au moins 8 heures. Après un prélèvement à jeun, le sujet doit absorber 1,75 g de glucose anhydrique par kilogramme de poids corporel (jusqu'à un maximum de 75 g ou 82,5 g de glucose monohydraté) dans 250 à 300 mL d'eau en moins de 5 minutes. La glycémie est mesurée à jeun, et à 2 heures (mesure optionnelle à 1 heure). En plus de la mesure du glucose, le prélèvement des échantillons pour la mesure de la concentration d'insuline et/ou de C-peptide peuvent permettre de quantifier la fonction β-cellulaire résiduelle et la sensibilité à l'insuline.

Annexe 19 : Mesure continue du glucose (MCG)

Après avoir sélectionné une cible glycémique entre 70 et 140 mg/dL, les données à analyser sur la MCG seront les suivantes :

Paramètres d'analyse de la MCG au cours de la mucoviscidose
Glucose moyen
Temps passé (%) au-dessus de la cible de 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Temps passé (%) entre 70 mg/dL (3,8 mmol/L) et 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Temps passé (%) en dessous de 70 mg/dL (3,8 mmol/L)
Nombre de pics de glucose au-dessus de 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Nombre de pics de glucose au-dessus de 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Aire sous la courbe (AUC) de glucose supérieur à 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

Annexe 20 : Proposition de suivi au cours des deux premières années de vie des enfants nés de mère traités par modulateurs de CFTR

	1ere semaine de vie	Si allaitement	3 mois	12 mois	24 mois
EVALUATION CLINIQUE					
Interrogatoire : durée d'exposition au modulateur (grossesse, allaitement), autres ATCDs	**X**	**X**		**X**	**X**
Poids, taille, périmètre crânien, auscultation pulmonaire, examen neurologique complet	**X**	**X**		**X**	**X**
Cristallin (macroscopique)	**X**				
Suivi de la courbe de périmètre crânien. Suivi du neuro développement et des acquisitions psychomotrices. Suivi de la qualité du sommeil				**X**	**X**
EVALUATION PARACLINIQUE					
Bilan hépatique complet	**X**	**X***			
Vit A, taux de prothrombine	**X**				
Contact avec le centre régional de coordination du dépistage néonatal du fait du risque de faux négatif (non élévation du taux de trypsine immunoréactive)	**X**				
Examen ophtalmologique avec lampe à fente (LAF) **après dilatation** pupillaire		**Examen avec lampe à fente au cours des premiers mois de vie**			

Annexe 21 : Exemple de documents utilisés en Education Thérapeutique du Patient

- Bilan Educatif Partagé (BEP) « repérer les besoins, les difficultés, les ressources, les priorités et souhaits du patient ».

Des mots pour le dire

Date : .....

Nom du médecin : .....

Etiquette patient

Parmi les thèmes suivants, cochez ceux que vous aimeriez aborder lors de vos prochaines consultations avec le **médecin.** Parmi les **mots** cochés, entourez les **3** auxquels vous donnez le plus d'importance.

VIE SOCIALE ET FAMILIALE
- ❑ Famille
- ❑ Couple
- ❑ Enfants
- ❑ Amis
- ❑ Rencontres amoureuses
- ❑ Conduites à risque
- ❑ Avoir un enfant
- ❑ Parler de la maladie

RESSENTI PSYCHOLOGIQUE
- ❑ Moral
- ❑ Estime de soi, regard de l'autre
- ❑ Sentiment d'efficacité
- ❑ Motivation
- ❑ Angoisse
- ❑ Ras le bol

LOISIRS
- ❑ Activités
- ❑ Sports
- ❑ Coûts
- ❑ Vacances
- ❑ Séjour à l'étranger

TRAITEMENTS
- ❑ Difficultés de suivi/oublis
- ❑ Arrêt
- ❑ Allègement des soins
- ❑ Organisation de l'approvisionnement
- ❑ Efficacité
- ❑ Effets secondaires
- ❑ Évolution de la maladie et devenir
- ❑ Aide médicale à la procréation
- ❑ Transplantation
- ❑ Avancées médicales, recherche

SYMPTÔMES GÊNANTS LIÉS À LA MALADIE
- ❑ Douleurs
- ❑ Fatigue
- ❑ Qualité du sommeil
- ❑ Fuites urinaires
- ❑ Gaz
- ❑ Selles odorantes
- ❑ Constipation/ diarrhée
- ❑ Toux
- ❑ Crachats
- ❑ Mycoses

VIE SOCIOPROFESSIONNELLE
- ❑ Études/ Travail
- ❑ Stage à l'étranger
- ❑ Absentéisme
- ❑ Droits sociaux
- ❑ Revenus
- ❑ Mutuelle
- ❑ Transports

VIE SEXUELLE
- ❑ Libido
- ❑ Image du corps
- ❑ Essoufflement
- ❑ Contraception
- ❑ Positions de confort
- ❑ Maladies sexuellement transmissibles/VIH
- ❑ Douleurs

ORGANISATION DE LA VIE QUOTIDIENNE
- ❑ Courses, tâches ménagères
- ❑ Temps de repos
- ❑ Planification activités/ soins
- ❑ Hygiène
- ❑ Autonomie
- ❑ Temps de repas

PROJET
- ❑ Personnel
- ❑ Professionnel
- ❑ Autre

AUTRES
- ❑ .....
- ❑ .....

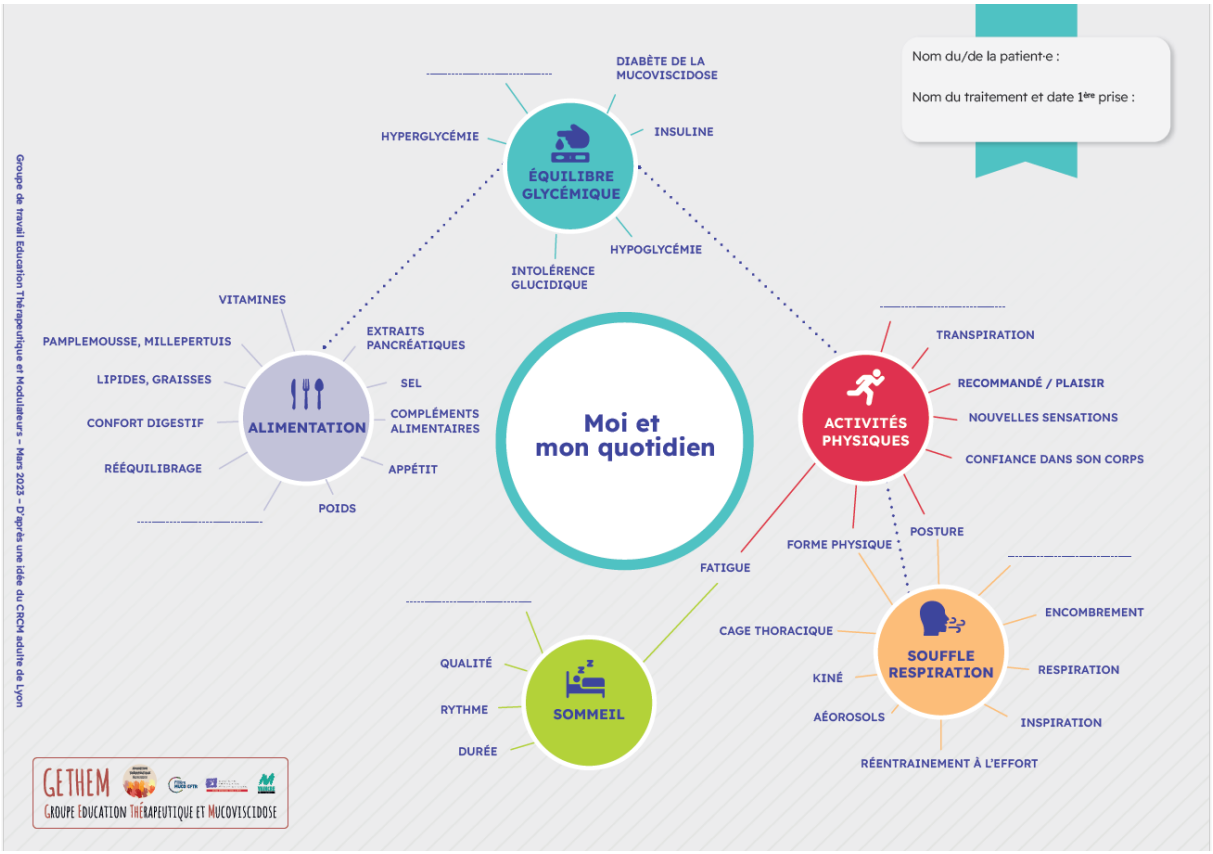
Quels sont les thèmes abordés par les soignants que vous trouvez **inutiles/répétitifs** ?

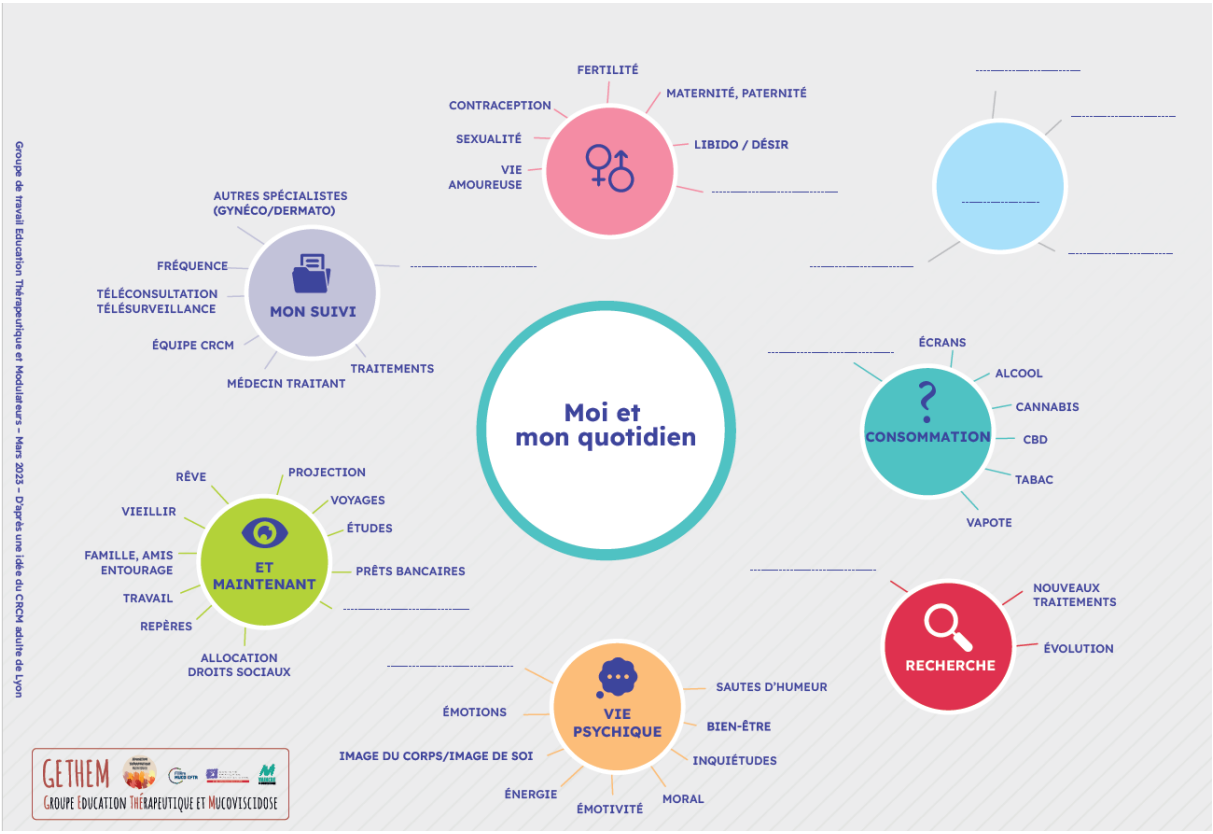
❑ ..... ❑ ..... ❑ .....

Objectif(s) à travailler la/les prochaine(s) fois : .....

Document créé par le Gidham - Journal of Cystic Fibrosis 2013 (Communication orale, 36e ECFS Conférence, Lisbonne) - Novembre 2013

- BEP : Moi et mon quotidien





- Parcours éducatif « Transition »

https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/downloads/EspacePrive/Transition/Parcours_educatifs_transition_sans_outils.pdf

Annexe 22 : Liste des participants

Ce PNDS a été co-coordonné par le Professeur **Philippe REIX** (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon), Président du Conseil Médical de la Mucoviscidose, et le Professeur **Pierre-Régis BURGEL** (responsable du Centre de Référence Mucoviscidose coordonnateur, Hôpital Cochin, Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Mme Aelig Aubree, EAPA, CRCM mixte, Roscoff
- Dr Camille Audousset, Pneumologue, CRCM adulte, Lille
- Dr Mélisande Baravalle, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Marseille
- Dr Rémy Bation, Psychiatre, HCL, Lyon
- Dr Katia Bessaci-Kabouya, Pédiatre, CRCM mixte, Reims
- Dr Stéphanie Bui, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Bordeaux
- Pr Pierre-Régis Burgel, Pneumologue, CRMR Mucoviscidose coordonateur Cochin, Paris
- Dr Guillaume Chassagnon, Radiologue, hôpital Cochin, Paris
- Dr Nadine Desmazes-Dufeu, Pneumologue, CRCM adulte, Marseille
- Dr Sandra De Miranda, Pneumologue, CRMR Mucoviscidose constitutif adulte, Suresnes
- Mme Céline Dubois, Psychologue, CRMR Mucoviscidose coordonateur adulte Cochin, Paris
- Pr Isabelle Durieu, Interniste, CRMR Mucoviscidose constitutif adulte, Lyon
- Dr Gaël Dournes, Radiologue, CRCM pédiatrique, Bordeaux
- Pr Ralph Epaud, Pédiatre, CRCM mixte, Créteil
- Pr Virginie Escavasse, ORL, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil
- Pr Michael Fayon, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Bordeaux
- Mme Laurence Frezefond, Psychologue, CRCM pédiatrique, Toulouse
- Mr David Fiant, Secrétaire général adjoint, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Mme Christelle Garnier, Psychologue, CRCM pédiatrique, Toulouse
- Pr Julie Haesebaert, médecin de santé publique, Hospices Civils de Lyon, Lyonn
- Dr Sophie Hillaire, Gastro-entérologue, Hôpital Foch, Suresnes
- Pr Véronique Houdouin, Pédiatre, CRCM pédiatrique Robert Debré, Paris
- Pr Laurence Kessler, Diabétologue, CRCM adulte, Strasbourg
- Dr Nolwenn Laborde, Gastro-entérologue, Hôpital des enfants, Toulouse
- Dr Catherine Llerena, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Grenoble
- Dr Julie Macey, Pneumologue, CRCM adulte, Bordeaux
- Pr Christophe Marguet, Pédiatre, CRCM mixte, Rouen
- Pr Clémence Martin, Pneumologue, CRMR Mucoviscidose coordonateur adulte, Paris
- Pr Laurent Mély, Pédiatre, CRCM mixte, Giens
- Pr Geoffrey Mortuaire, ORL, CHU de Lille, Lille
- Dr Marlène Murris-Espin, Pneumologue, CRCM adulte, Toulouse
- Dr Thao Nguyen-Khoa, Biologiste, Hôpital Necker enfants malades, Paris
- Mme Martine Ott, Conseillère en environement intérieur, CHRU de Strasbourg
- Mme Amandine Peguet, EAPA, CRCM adulte et pédiatrique, Lyon

- Mme Amélie Perrin, Infirmière, CRCM adulte et pédiatrique, Nantes
- Dr Thomas Perrin, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Lyon
- Mr Thomas Pinto, kinésithérapeute, CRCM mixte, Amiens
- Dr Sophie Ramel, Pneumologue, CRCM mixte, Roscoff
- Dr Caroline Raynal, Généticienne, Inserm, Montpellier
- Pr Philippe Reix, Pédiatre, CRCM pédiatrique Lyon
- Pr Quitterie Reynaud, Interniste, CRMR Mucoviscidose constitutif adulte, Lyon
- Mme Gaelle Ricaud, EAPA, CRCM adulte, Nantes
- Dr Tiphaine Roussey-Bihouée, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Nantes
- Dr Nathalie Sénécal, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Pr Isabelle Sermet-Gaudelus, Pédiatre, CRMR Mucoviscidose constitutif enfant Necker, Paris
- Dr Philippe Sogni, Gastro-entérologue, Hôpital Cochin, Paris
- Dr Aurélie Tatopoulos, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Nancy
- Dr Marion Vallet, Néphrologue, Hôpital de Rancueil, Toulouse
- Dr Laurence Weiss, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Strasbourg
- Dr Nathalie Wizla-Derambure, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Lille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Chantal Belleguic, Pneumologue, CRCM adulte, Rennes
- Mme Margaux Bruyère, Diététicienne, CRCM mixte, Nice
- Dr Nicolas Carlier, Pneumologue, CRMR Mucoviscidose coordonateur adulte, Paris
- Mme Audrey Chansard, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Dr Raphaël Chiron, Pédiatre, CRCM mixte, Montpellier
- Dr Sylvie Colin de Verdière, Pneumologue, CRMR Mucoviscidose constitutif adulte, Suresnes
- Dr Isabelle Danner-Boucher, Pneumologue, CRCM adulte, Nantes
- Dr Dominique Debray, Hépatologue, Hôpital Necker enfants malades, Paris
- Dr Eric Deneuville, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Rennes
- Dr Benoît Douvry, Pneumologue, CRCM mixte, Créteil
- Mme Anne-Sophie Duflos, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Pr Isabelle Fajac, Médecin EFR, Hôpital Cochin, Paris
- Mme Déborah Fuchs, EAPA, CRCM pédiatrique Robert Debré, Paris
- Dr Charles Garabédian, Obstétricien, CHU, Lille
- Dr Emmanuelle Girodon-Boulandet, Généticienne, Hôpital Cochin, Paris
- Mme Suzy Gonsseaume, Inf. en pratique avancée, CRCM pédiatrique R. Debré, Paris
- Mme Nadège Goriot-Raynaud, Infirmière en pratique appliquée, CRCM mixte, Giens
- Dr Dominique Grenet, Pneumologue, CRCM CRMR Mucoviscidose coordonateur adulte, Paris
- Dr Rébecca Hamidfar, Pneumologue, CRCM adulte, Grenoble
- Pr Geneviève Hery-Arnaud, Bactériologue, CHU, Brest
- Dr Dominique Hubert, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Mme Anne Juhel, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Dr Reem Kanaan, Pneumologue, CRMR Mucoviscidose coordonateur adulte, Paris
- Mme Martine Karoubi, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Dr Sébastien Kiefer, Interniste, CRCM pédiatrique, Nancy
- Dr Jeanne Languepin, Pédiatre, CRCM mixte, Limoges
- Mme Laure Laqueille, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Dr Laurence Leclainche-Vialat, Pédiatre, CRCM pédiatrique Robert Debré, Paris
- Mme Magali Luc, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Dr Julie Mankikian, Pneumologue, CRCM adulte, Tours

- Pr Emmanuel Mas, Gastroentérologue, CRCM pédiatrique, Toulouse
- Dr Marie Mittaine, Pédiatre, CRCM pédiatrique, Toulouse
- Mme Anaïs Montagne, Psychologue, CRCM pédiatrique, Lyon
- Dr Thierry Perez, Pneumologue, CRCM adulte, Lille
- Mme Dominique Pougheon, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Dr Olivia Ronsin, Diabéto-endocrinologue, CRCM adulte, Marseille
- Mme Estelle Ruffier, Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Gissella Salas-Erner, Diététicienne, CRCM mixte, Nice
- Dr Stéphane Schneider, Gastroentérologue et nutritionniste, CHU de Nice, Nice
- Dr Adrien Tissot, Pneumologue, CRCM adulte, Nantes
- Dr Guillaume Thouvenin, Pédiatre, CRCM pédiatrique Trousseau, Paris
- Mr Thomas Vidal, Kinésithérapeute, CRMR Mucoviscidose constitutif adulte, Lyon

Avec l'aide de la Filière MUCO-CFTR:

- Stéphane Mazur
- Cécile Morel
- Marie Perceval

Avec l'aide de Santé Active Edition – Synergy Pharm pour l'analyse des données bibliographiques identifiées :

- Marielle Romet, PhD
- Emilie Courrier, PhD
- Cécile Desjobert, PhD
- Laurence Rous, PhD

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la Filière MUCO-CFTR

Annexe 23 : Coordonnées des centres de référence, de ressources et de compétences et des l'associations de patients

CRCM AMIENS Pédiatrie
Dr RAMES Cinthia
CHU Amiens Picardie
Site Sud D 408
80054 AMIENS Cedex 1

CRCM ANGERS Mixte
Dr TROUSSIER Françoise
CHU Angers
4 Rue Larrey
49033 ANGERS Cedex 1

CRCM BESANCON Pédiatrie
Dr DALPHIN Marie-Laure
Centre Hospitalier Jean Minjoz
3 Boulevard A. Fleming
25030 BESANCON

CRCM BESANCON Adulte
Dr RICHAUD-THIRIEZ Bénédicte
Centre Hospitalier Jean Minjoz
3 Boulevard A. Fleming
25030 BESANCON

CRCM BORDEAUX Pédiatrie
Dr BUI Stéphanie
Hôpital Enfant Groupe Pellegrin
4 Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX

CRCM BORDEAUX Adulte
Dr MACEY Julie
CHU de Bordeaux - Groupe Sud Hospitalier
Centre François Magendie
Avenue de Magellan
33600 BORDEAUX

CRCM CAEN Mixte
Dr LAURANS Muriel
CHU Côte de Nacre
Avenue Côte de Nacre
14033 CAEN

CRCM *CLERMONT-FERRAND Mixte*
Dr MONTCOUQUIOL Sylvie
CHU Estaing
1 Place Lucie et Raymond Aubrac
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex

CRCM *CRETEIL Mixte*
Pr EPAUD Ralph
Centre Hospitalier Intercommunal
40 Avenue de Verdun
94010 CRETEIL

CRCM *DIJON Mixte*
Pr HUET Frédéric
Hôpital des Enfants
14 Rue Paul Gaffarel – BP 77908
21079 DIJON Cedex

CRCM *DUNKERQUE Mixte*
Dr SCALBERT Manuela
Centre Hospitalier de Dunkerque
130 Avenue Louis Herbeaux
CS 76367
59385 DUNKERQUE Cedex1

CRCM *GIENS Mixte*
Pr MELY Laurent
Hôpital Renée Sabran
556 Boulevard Edouard-Herriot
83406 GIENS

CRCM *GRENOBLE Pédiatrie*
Dr LLERENA Catherine
Pôle Couple – Enfant
Quai Yermoloff
38700 LA TRONCHE

CRCM *GRENOBLE Adulte*
Dr HAMIDFAR Rébecca
Hôpital de la Tronche
Service Pneumologie
Boulevard de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

CRCM *LILLE Pédiatrie*
Dr WIZLA-DERAMBURE Nathalie
Hôpital Jeanne de Flandre
2 Avenue Oscar Lambert
59037 LILLE Cedex

CRCM *LILLE Adulte*
Dr AUDOUSSET Camille
Hôpital Calmette
1 Boulevard du Professeur Jules Leclercq
59037 LILLE

CRCM *LIMOGES Mixte*
Dr LANGUEPIN Jane
Hôpital Mère – Enfant
2 Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex

Centre de Référence de la Mucoviscidose
(site constitutif) LYON Adulte
Pr DURIEU Isabelle
Centre Hospitalier Lyon Sud
Hospices Civils de Lyon
Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Bénite Cédex

CRCM MARSEILLE Adulte
Pr REYNAUD GAUBERT Martine
Hôpital Nord
83 – 85 Chemin des bourrely
13015 MARSEILLE

CRCM NANCY Pédiatrie
Dr TATOPOULOS Aurélie
Hôpital d'Enfants
Rue du Morvan
54500 VANDOEUVRE-LES- NANCY

CRCM NANTES Pédiatrie
Dr BIHOUEE Tiphaine
Hôpital Mère – Enfant
38 Boulevard Jean Monnet
44000 NANTES

CRCM NICE Mixte
Dr LEROY Sylvie
CHU de Nice
Hôpital Pasteur
30 Voie Romaine
06001 NICE

Centre de Référence de la Mucoviscidose
(site constitutif) PARIS NECKER Pédiatrie
Pr SERMET Isabelle
Hôpital Necker Enfants Malades
149 Rue de Sèvres
75730 PARIS

CRCM PARIS TROUSSEAU Pédiatrie
Pr CORVOL Harriet
Hôpital Trousseau
26 Avenue du Docteur Arnold Netter
75571 PARIS

CRCM RENNES Pédiatrie
Dr DENEUVILLE Eric
Hôpital Saint Brieuc
10 Rue Marcel Proust
22000 SAINT BRIEUC

CRCM LYON Pédiatrie
Pr REIX Philippe
Hôpital Femme - Mère – Enfant
59 Boulevard Pinel
69677 BRON

CRCM MARSEILLE Pédiatrie
Pr DUBUS Jean-Christophe
Hôpital d'Enfants de la Timone
264 Rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE

CRCM MONTPELLIER Mixte
Dr CHIRON Raphaël
Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 Avenue du Doyen Gaston Giraud
34090 MONTPELLIER

CRCM NANCY Adulte
Dr GUILLAUMOT Anne
Hôpital de Brabois
5 Rue du Morvan
54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY

CRCM NANTES Adulte
Dr DANNER BOUCHER Isabelle
Hôpital Laënnec
Boulevard Professeur Jacques Monod
44093 NANTES Cedex 1

Centre de Référence de la Mucoviscidose
(site coordonnateur) PARIS COCHIN Adulte
Pr BURGEL Pierre-Régis
Hôpital Cochin
27 Rue du Faubourg Saint Jacques
75679 PARIS

CRCM PARIS ROBERT DEBRE Pédiatrie
Pr HOUDOUIN Véronique
Hôpital Robert Debré
Pneumologie et Mucoviscidose
48 Boulevard Sérurier
75019 PARIS

CRCM REIMS Mixte
Dr BESSACI-KABOUYA Katia
American Memoral Hospital
47 Rue de Cognacq-Jay
51092 REIMS

CRCM RENNES Adulte
Dr BELLEGUIC Chantal
Hôpital Pontchaillou
2 Henri Le Guilloux
Centre Cardio-Pneumologique
35033 RENNES Cedex 9

CRCM Roscoff Mixte
Dr RAMEL Sophie
Fondation Ildys
Route de Perharidy
29680 ROSCOFF

CRCM SAINT DENIS – LA REUNION Mixte
Dr ALLOU Nathalie
CHU Félix – Guyon
Allée des Topazes – CS 11021
97400 SAINT DENIS – LA REUNION

CRCM STRASBOURG Pédiatrie
Dr WEISS Laurence
Hôpital de Hautepierre
1 Avenue Molière
67098 STRASBOURG

Centre de Référence de la Mucoviscidose (site constitutif) SURESNES Adulte
Dr GRENET Dominique
Hôpital Foch
Service de pneumologie
40 Rue de Worth
92151 SURESNES

CRCM TOULOUSE Adulte
Dr MURRIS ESPIN Marlène
Hôpital Larrey
Clinique des voies respiratoires
Service pneumologie
24 Chemin de Pourvourville
31059 TOULOUSE Cedex 9

CRCM TOURS Adulte
Dr MANKIKIAN Julie
Hôpital Bretonneau
Service Pneumologie
2 Boulevard Tonnellé
37044 TOURS

CRCM VERSAILLES Pédiatrie
Dr GABSI Asma
Hôpital André Mignot
Service de Pédiatrie – Néonatologie
177 Rue de Versailles
78157 LE CHESNAY

CRCM ROUEN Mixte
Pr MARGUET Christophe
Hôpital Charles Nicolle
1 Rue de Germont
76000 ROUEN

CRCM SAINT PIERRE – LA REUNION Mixte
Dr PERISSON Caroline
CHU de la Réunion – Site de Saint Pierre
Avenue du Président Mitterrand
BP 350
97448 SAINT PIERRE – LA REUNION

CRCM STRASBOURG Adulte
Dr RENAUD-PICARD Benjamin
Nouvel Hôpital Civil
1 Place de l'Hôpital
67098 STRASBOURG

CRCM TOULOUSE Pédiatrie
Dr RODITIS Léa
Hôpital des enfants, Pneumo – Allergo,
330 Avenue de Grande Bretagne
31059 TOULOUSE Cedex 9

CRCM TOURS Pédiatrie
Dr COSSON Laure
Hôpital de Clocheville
CHRU de Tours – service de Pédiatrie
49 Boulevard Béranger
37044 TOURS

CRCM VANNES-LORIENT Mixte
Dr ARNOUAT Baptiste
Centre Hospitalier Bretagne Atlantique – Centre Hospitalier Prosper Chubert
20 Boulevard du Général Guilllaudot
56017 VANNES Cedex

Associations de Patients

Vaincre La Mucoviscidose
181 rue de Tolbiac
75013 Paris

Association Gregory Lemarchal
BP 90 124
73 001 Chambéry Cedex

Références bibliographiques

3. Diagnostic et évaluation initiale

Parcours de soins - Maladie chronique. Annonce et accompagnement du diagnostic d'un patient ayant une maladie chronique. 2024. HAS.

Bareil C, Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. Arch Ped 2020 ; Suppl 1 eS8-eS12.

Barry PJ. Simmonds NJ. Diagnosing Cystic Fibrosis in Adults. Semin Respir Crit Care Med. 2023 Apr;44(2):242-251.

Bayfield et al. Comparative sensitivity of early cystic fibrosis lung disease detection tools in school aged children. J Cyst Fibros. 2024 Jul 4:S1569-1993(24)00075-4.

Bienvenu T, Nguyen-Khoa T. Current and future diagnosis of cystic fibrosis: performance and limitations. Arch Ped 2020 ;27 eS19-eS24.

Bieth E, Nectoux J, Girardet A, Gruchy N, Mittre H, Laurans M, Guenet D, Brouard J, Gerard M. Genetic counseling for cystic fibrosis: A basic model with new challenges. Arch Ped 2020 ;27 eS30-eS34.

Breuer et al; AREST CF. The clinical significance of oropharyngeal cultures in young children with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2018 May 17;51(5):1800238.

Castellani C, Simmonds NJ, Barben J et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis. J Cyst Fibros. 2023 Nov;22(6):963-968.

Farrell et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. Erratum in: J Pediatr. 2017 May;184:243.

Groves T, Robinson P, Wiley V, et al. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. J Pediatr 2015;166:1469e1-74–e-14693.

Kelly-Aubert M, Hatton A, Aoust L et al. Apport des explorations fonctionnelles épithéliales de CFTR dans le diagnostic biologique de la mucoviscidose et le suivi des thérapies correctrices. Revue de Médecine Générale et de Famille 2024 ;28 :296-300.

Lenhart-Pendergrass et al. 2021. Detection of bacterial pathogens using home oropharyngeal swab collection in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2021 Jul;56(7):2043-2047.

Martiniano et al. Late Diagnosis in the Era of Universal Newborn Screening Negatively Affects Short- and Long-Term Growth and Health Outcomes in Infants with Cystic Fibrosis. J Pediatr. 2023 Nov;262:113595.

Munck et al. 2009. The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening. J Pediatr 2009 155:928-930.

Pagin A, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. Arch Ped 2020 ;27 eS25-eS29.

Sermet-Gaudelus et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: Diagnostic criteria of CFTR dysfunction. J Cyst Fibros. 2022 Nov;21(6):922-936.

Sermet-Gaudelus et al. Groupe de travail dépistage de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose; National French guidelines for management of infants with cystic fibrosis. Arch Pediatr. 2014 Jun;21(6):654-62.

Wijker et al. Australasian Cystic Fibrosis Bronchoalveolar Lavage (ACFBAL) and Follow-up of the ACFBAL (CF-FAB) study groups. Early markers of cystic fibrosis structural lung disease: follow-up of the ACFBAL cohort. Eur Respir J. 2020 Apr 3;55(4):1901694.

Zampoli et al. Microbiological yield from induced sputum compared to oropharyngeal swab in young children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2016 Sep;15(5):605-10.

Dequeker et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. Eur J Hum Genet. 2009 ;17(1):51-65.

Castellani et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros. 2008;7(3):179-96.

4.3.1 Prise en charge thérapeutique - Modulateurs de CFTR

Burgel PR. Expanding the indication of CFTR modulator combinations for people with cystic fibrosis with non-F508del variants. Lancet Respir Med. 2024 Dec;12(12):934-935.

Bonnel AS , Bihouée T, Ribault M, Driessen M, Grèvent D, Foissac F, Truong NH, Benhamida M, Arnouat B, Borghese R, Chedevergne F, Couderc-Kohen L, da Silva J, Grenet D, Houdouin V, Le A, Marchal S, Deneuville E, Pouradier D, Rousseau V, Treluyer JM, Francart A, Steffann J, Reix P, Benaboud S, Mamzer MF, Ville Y, Martin C, Burgel PR, Sermet-Gaudelus I; MODUL-CF study group. First real-world study of fetal therapy with CFTR modulators in cystic fibrosis: Report from the MODUL-CF study.J Cyst Fibros. 2025 May;24(3):457-465.

Burgel P.R. et al., « Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease » in American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 204, 2021, p. 64-73.

Peter G Middleton, Marcus A Mall, Pavel Dřevínek, Larry C Lands, Edward F McKone, Deepika Polineni, Bonnie W Ramsey, Jennifer L Taylor-Cousar, Elizabeth Tullis, François Vermeulen, Gautham Marigowda, Charlotte M McKee, Samuel M Moskowitz, Nitin Nair, Jessica Savage, Christopher Simard, Simon Tian, David Waltz, Fengjuan Xuan, Steven M Rowe, Raksha Jain; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819.

Peter J Barry, Marcus A Mall, Antonio Álvarez, Carla Colombo, Karin M de Winter-de Groot, Isabelle Fajac, Kimberly A McBennett, Edward F McKone, Bonnie W Ramsey, Sivagurunathan Sutharsan, Jennifer L Taylor-Cousar, Elizabeth Tullis, Neil Ahluwalia, Lucy S Jun, Samuel M Moskowitz, Valentin Prieto-Centurion, Simon Tian, David Waltz, Fengjuan Xuan, Yaohua Zhang, Steven M Rowe, Deepika Polineni; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):815-825.

Harry G M Heijerman, Edward F McKone, Damian G Downey, Eva Van Braeckel, Steven M Rowe, Elizabeth Tullis, Marcus A Mall, John J Welter, Bonnie W Ramsey, Charlotte M McKee, Gautham Marigowda, Samuel M Moskowitz, David Waltz, Patrick R Sosnay, Christopher Simard, Neil Ahluwalia, Fengjuan Xuan, Yaohua Zhang, Jennifer L Taylor-Cousar, Karen S McCoy; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948.

Burgel PR et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis harbouring two CFTR Class I variants: real-world data from the French compassionate programme. eClinicalMedicine Vol. 88.August 30, 2025.

4.3.2.1 Prise en charge thérapeutique – Kinésithérapie

S. Rand, L. Hill, et S. A. Prasad, « Physiotherapy in cystic fibrosis: optimising techniques to improve outcomes », Paediatric Respiratory Reviews 14, no 4 (1 décembre 2013): 263-69.

Kim W D. Eur Respir J. Lung mucus: a clinician's view. 1997 Aug;10(8):1914-7.

Nicole Filipow et al., « Real-World Effectiveness of Airway Clearance Techniques in Children with Cystic Fibrosis », European Respiratory Journal 62, no 3 (1 septembre 2023).

Kristen Andrews, Megan Smith, et Narelle S Cox, « The physiotherapy consultation: A qualitative study of the experience of parents of infants with cystic fibrosis in Australia », Physiotherapy Theory and Practice 39, no 3 (4 mars 2023): 540-46.

Lisa M. Wilson, Lisa Morrison, et Karen A. Robinson, « Airway Clearance Techniques for Cystic Fibrosis: An Overview of Cochrane Systematic Reviews », Cochrane Database of Systematic Reviews, no 1 (2019).

Naomi H. Fairweather et al., « Thriving alongside Cystic Fibrosis: Developing a Grounded Theory of Empowerment in Children and Young People with Cystic Fibrosis during Key Life Transitions », Child: Care, Health and Development 47, no 4 (2021): 484-93.

Sandra Gursli et al, « Airway Clearance Physiotherapy and Health-Related Quality of Life in Cystic Fibrosis », PLOS ONE 17, no 10 (18 octobre 2022).

Tiffany J. Dwyer et al, « Effects of Exercise and Airway Clearance (Positive Expiratory Pressure) on Mucus Clearance in Cystic Fibrosis: A Randomised Crossover Trial », European Respiratory Journal 53, no 4 (1 avril 2019).

Mathieu Gruet, Thierry Troosters, et Samuel Verges, « Peripheral Muscle Abnormalities in Cystic Fibrosis: Etiology, Clinical Implications and Response to Therapeutic Interventions », Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society 16, no 5 (septembre 2017): 538-52.

Mathieu Gruet et al, « Rethinking Physical Exercise Training in the Modern Era of Cystic Fibrosis: A Step towards Optimising Short-Term Efficacy and Long-Term Engagement », Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society 21, no 2 (mars 2022): e83-98.

Button et al, « Physiotherapy for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand: A Clinical Practice Guideline », Respirology (Carlton, Vic.) 21, no 4 (mai 2016): 656-67.

Southern et al, « Standards for the Care of People with Cystic Fibrosis; Establishing and Maintaining Health », Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society 23, no 1 (janvier 2024): 12-28.

Reychler et al., « Recommandations pour la prise en charge de l'encombrement des voies aériennes par les techniques de désencombrement », mai 2024.

IPG/CF. Physiotherapy for people with Cystic Fibrosis: from infant to adult. 2018. Supported by the International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis.

CF Trust. Physiotherapy standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. 2020.

4.3.2.2 Prise en charge thérapeutique - Traitements mucolytiques / mucofluidifiants

Shah PL, Scott SF, Knight RA, et al. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1996;51(2):119–125.

Fuchs HJ et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The pulmozyme study group. N Engl J Med. 1994;331(10):637–642.

Shah et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. Eur Respir J. 1995;8(6):954–958.

McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Chest. 1996;110(4):889–895.

Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. 2001;139(6):813–820.

Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. Chest. 2005;128(4):2327–2335.

Berge M T et al. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. J Cyst Fibros 2003;2:183–188.

Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2011;37(4):806–812.

Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2011;46(6):545–553.

Newsome SJ, Daniel RM, Carr SB, et al. Investigating the effects of long-term dornase alfa use on lung function using registry data. J Cyst Fibros. 2019;18(1):110–117.

Konstan MW, Pasta DJ, VanDevanter DR, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: 25 years of observational research. Pediatr Pulmonol. 2021;56(5):823–836.

McKone EF, Jackson AD, Fletcher G, et al. Dornase alfa and rate of lung function decline in European patients with cystic fibrosis: a retrospective registry cohort study. J Cyst Fibros. 2021;20 (3):552–554.

Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane database syst rev. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2021(3).

Mogayzel et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(7):680–689.

Castellani C et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153–178.

Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, et al. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. J Pediatr. 1998;133 (4):486–491.

Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, et al. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. Pediatr Pulmonol. 2001;31 (5):377–382.

Voldby C, Green K, Philipsen L, et al. Withdrawal of dornase alfa increases ventilation inhomogeneity in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2021;20(6):949–956.

Stanford G, Morrison L, Brown C. Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Nov 9;11(11).

Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 9;3(3).

Nash E, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;1.

Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 27;9(9).

Wark P, McDonald VM, Smith S. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 14;6(6).

Robinson et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1997;52(10):900–3.

Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate day or daily recombinant deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. Lancet 2001;358(9290):1316-21.

Nice guidelines. Cystic Fibrosis : diagnosis and management. NG78 25 octobre 2017.

Villanueva et al. Guideline Committee. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. BMJ. 2017 Oct 26;359.

Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. Eur Respir J 2011;38:1071–80.

Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:645–52.

Sarah J Nolan 1, Judith Thornton, Clare S Murray, Tiffany Dwyer. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 9:(10).

Nevitt et al. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 1;5(5).

Flume et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: An international, randomized controlled study. J Cyst Fibros. 2021 Nov;20(6):1003-1009.

Ademhan Tural D, Yalçın E, Emiralioglu N, Ozsezen B, Sunman B, Nayir Buyuksahin H, Guzelkas I, Dogru D, Ozcelik U, Kiper N. Comparison of inhaled mannitol/dornase alfa combination and daily dornase alfa alone in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2022 Jan;57(1):142-151.

Flume et al. Efficacy and safety of inhaled dry-powder mannitol in adults with cystic fibrosis: An international, randomized controlled study.

Duman I, Ünal G, Yilmaz AI, Güney AY, Durduran Y, Pekcan S. Inhaled Dry Powder Mannitol Treatment in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis: Evaluation of Clinical Data in a Real-World Setting. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2022 Mar;35(1):19-26.

Davies G, Rowbotham NJ, Smith S, et al. . Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. J Cyst Fibros 2020;19:499–502.

Almulhem M, Harnett N, Graham S, et al. Exploring the impact of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment on opinions regarding airway clearance techniques and nebulisers: TEMPO a qualitative study in children with cystic fibrosis, their families and healthcare professionals. BMJ Open Respir Res. 2022;9(1).

Gold LS, Hansen RN, Mayer-Hamblett N, et al. The cost of simplifying treatments for cystic fibrosis: implications of the SIMPLIFY trial. J Manag Care Spec Pharm. 2024;30(1):26–33.

Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. Lancet Respir Med. 2023;11(4):329–340.

National Institute for Health Research. CF STORM. [updated 2023 July 25; cited 2024 Jun 26].

HERO-2: home-reported outcomes with CFTR modulator therapy. [updated 2024 May 2; cited 2024 Jun 26].

Roesch EA, Rahmaoui A, Lazarus RA, Konstan MW. The continuing need for dornase alfa for extracellular airway DNA hydrolysis in the era of CFTR modulators. Expert Rev Respir Med. 2024 Sep;18(9):677-691.

4.3.2.3 Prise en charge thérapeutique – Traitement des exacerbations respiratoires

Sanders DB, Solomon GM, , Beckett VV, Westd NE, Daines CL, Natalie E. West NE, Daines CL, Heltshe SL, et al, on behalf of the STOP Study Group. Standardized treatment of pulmonary exacerbations (STOP) study : observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Cyst Fibros. 2017 September ; 16(5): 592–599.

Milinic T, Mc Elvaney OJ, Goss CH. Diagnosis and management of CF exacerbations. Sem Respir Crit Care Med 2023 ; 44(2) : 225-241.

Kidd TJ, Canton R, Ekkelenkamp M, et al. Defining antimicrobial resistance in cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2018; 17(6): 696–704.

VanDevanter DR, Heltshe S, Jay B. Hilliard JB, Konstan MW. Pseudomonas aeruginosa antimicrobial susceptibility test (AST) results and pulmonary exacerbation treatment responses in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 20 (2021) 257–263.

Waters VJ, Kidd TJ, Canton R, et al. Reconciling Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical Response in Antimicrobial Treatment of Chronic Cystic Fibrosis Lung Infections. Clin inf dis 2019 ; 69(12) : 1812-16.

Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP et al. Standards for the care of people with XF ; recognising and addressin CF health issues. J Cyst Fibros 2024 ; 23 : 187–20.

Hong LT, Downes KJ, Ravari AF, Abdul-Mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics : endorsed by teh American College of Clinical Pharmacyn Britisch Society for antimicrobiol chemotherapy, Cystic fibrosis foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectiuous Diseases of America, society of critical care Medicine and Society of Infectious Diseases Pharamcist : an executive summary. Pharmacotherapy ; 2023 : 43 : 736-739.

Goss CH, VanDevanter DR. Challenges to the optimisation of cystic fibrosis exacerbation teratment outcomes. Eur Respir J 2024 ; 63.

Saluzzo F, Riberi L, Messore B, Loré NI, Esposito I, Bignamini E, De Rose V. CFTR Modulator Therapies: Potential Impact on Airway Infections in Cystic Fibrosis. Cells 2022, 11, 1243.

Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. Semin Respir Crit Care Med 2019;40:727–736.

Warner NC, Bartelt LA, Lachiewicz AM, Tompkins KM, Miller MB, Alby K et al. Cefiderocol for the Treatment of Adult and Pediatric Patients With Cystic Fibrosis and Achromobacter xylosoxidans Infections. Clinical Infectious Diseases 2021;73(7):e1754–7.

4.3.2.4. Prise en charge thérapeutique - Traitements des infections respiratoires bactériennes

Registre Française de la Mucoviscidose 2023

Hewer et al, antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 2;6(6).

Smith et al. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Nov 14;11(11).

Hewer et al, Intravenous versus oral antibiotics for eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020 Oct;8(10):975-986.

Ratjen t al. Eradication of early P. aeruginosa infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study.; EARLY study group.J Cyst Fibros. 2019 Jan;18(1):78-85.

David Kh Lo, Marianne S Muhlebach, Alan R Smyth . Interventions for the eradication of meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Dec 13;12(12).

Pierre-Régis Burgel, Manfred Ballmann, Pavel Drevinek , Harry Heijerman, Andreas Jung, Jochen G Mainz , Daniel Peckham, Barry J Plant, Carsten Schwarz, Giovanni Taccetti, Alan Smyth.. Considerations for the use of inhaled antibiotics for Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis receiving CFTR modulator therapy. BMJ Open Respir Res. 2024 May 3;11(1).

4.3.2.5. Prise en charge thérapeutique - Traitements des infections respiratoires fongiques

Ritesh Agarwal et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. Eur Respir J. 2024 Apr 4;63(4).

Delhaes L, Touati K, Faure-Cognet O, Cornet M, Botterel F, Dannaoui E, et al. Prevalence, geographic risk factor, and development of a standardized protocol for fungal isolation in cystic fibrosis: Results from the international prospective study « MFIP ». J Cyst Fibros. mars 2019;18(2):212-20.

Breuer et al. Changing Prevalence of Lower Airway Infections in Young Children with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1 sept 2019;200(5):590-9.

Tracy MC, Moss RB. The myriad challenges of respiratory fungal infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. nov 2018;53(S3):S75-85

Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 1 oct 2003;37 Suppl 3:S225-264.

Hong G, Desai S, Moss RB, Eschenhagen P, Quon BS, Schwarz C. Clinician variability in the diagnosis and treatment of aspergillus fumigatus-related conditions in cystic fibrosis: An international survey. J Cyst Fibros. janv 2022;21(1):136-42.

Li BCM, Huh SM, Prieto MD, Hong G, Schwarz C, Moss RB, et al. Biomarkers for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. mai 2021;9(5):1909-1930.

Refait J, Macey J, Bui S, Fayon M, Berger P, Delhaes L, et al. CT evaluation of hyperattenuating mucus to diagnose allergic bronchopulmonary aspergillosis in the special condition of cystic fibrosis. J Cyst Fibros. juill 2019;18(4):e31-6.

Burgel PR, Paugam A, Hubert D, Martin C. Aspergillus fumigatus in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. Infect Drug Resist. 2016;9:229-38.

Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 22 sept 2021;9(9).

Koutsokera A, Corriveau S, Sykes J, Coriati A, Cortes D, Vadas P, et al. Omalizumab for asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. janv 2020;19(1):119-24.

Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with Aspergillus fumigatus on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. Chest. janv 2010;137(1):171-6.

O'Dea AL, Feng R, Glaser LJ, Kubrak C, Rubenstein RC, Dorgan DJ, et al. The Clinical Association between Aspergillus fumigatus and Respiratory Outcomes in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. juill 2023;20(7):984-92.

Düesberg U, Wosniok J, Naehrlich L, Eschenhagen P, Schwarz C. Risk factors for respiratory Aspergillus fumigatus in German Cystic Fibrosis patients and impact on lung function. Sci Rep. 4 nov 2020;10(1).

Brandt C, Roehmel J, Rickerts V, Melichar V, Niemann N, Schwarz C. Aspergillus Bronchitis in Patients with Cystic Fibrosis. Mycopathologia. févr 2018;183(1):61-9.

Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. Aspergillus bronchitis in cystic fibrosis. Chest. juill 2006;130(1):222-6.

Schwarz C, Brandt C, Melichar V, Runge C, Heuer E, Sahly H, et al. Combined antifungal therapy is superior to monotherapy in pulmonary scedosporiosis in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. mars 2019;18(2):227-32.

Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy. déc 2015;45(12):1765-78.

Chesnay A, Bailly É, Cosson L, Flament T, Desoubeaux G. Advent of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis treatment: What consequences on Aspergillus-related diseases? Preliminary insights. J Cyst Fibros. nov 2022;21(6):1084-5.

4.3.2.6. Prise en charge thérapeutique - Traitements des infections à mycobactéries atypiques

Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax 2016;71:i1–i22.

Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline Clin Infect Dis. 2020 Aug 14;71(4):e1-e36.

Martiniano L, Esther CR, Haworth CS, et al. Challenging scenarios in nontuberculous mycobacterial infection in cystic fibrosis Stacey. Pediatr Pulmonol. 2020 February ; 55(2): 521–525.

Wiesel V, Micha A, Meir MZ, et al. Eradication of Nontuberculous Mycobacteria in People with Cystic Fibrosis Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: A Multicenter Cohort Study. J Cyst Fibros. 2024 Jan;23(1):41-49.

Dedrick RM, Smith BE, Cristinziano M, et al. Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant Mycobacterial Disease. Clinical Infectious Diseases. 2023;76(1):103–12.

Charles L. Daley et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. European Respiratory Journal 2020 56(1).

4.3.2.7. Prise en charge thérapeutique - Préventions des infections virales respiratoires

Brackenborough K, Ellis H, Flight WG. Respiratory Viruses and Cystic Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. avr 2023;44(2):196-208.

Thornton CS, Caverly LJ, Kalikin LM, Carmody LA, McClellan S, LeBar W, et al. Prevalence and Clinical Impact of Respiratory Viral Infections from the STOP2 Study of Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. Ann Am Thorac Soc. avr 2024;21(4):595-603.

Burgel PR, Goss C. COVID-19 outcomes in people with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1 nov 2021;27(6):538-43.

Paireau J, Durand C, Raimbault S, Cazaubon J, Mortamet G, Viriot D, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023-January 2024. Influenza Other Respir Viruses. juin 2024;18(6).

Lassoued Y, Levy C, Werner A, Assad Z, Bechet S, Frandji B, et al. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. Lancet Reg Health Eur. sept 2024;44:101007.

Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. N Engl J Med. 11 juill 2024;391(2):144-54.

AAP Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children. 2025.

Bronchiolite : Stratégie de prévention pour l'hiver 2024-2025

HAS. Nirsévimab (Beyfortus ®) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons. 2023.

Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 1 oct 2003;37 Suppl 3:S225-264.

4.3.2.9. Prise en charge thérapeutique - Traitements à visée anti-inflammatoire

Bui S, Boisserie-Lacroix V, Ceccato F, Clouzeau H, Debeleix S, Fayon M. L'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. mai 2012;19:S8-12.

Sheikh S, Britt RD, Ryan-Wenger NA, Khan AQ, Lewis BW, Gushue C, et al. Impact of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor on bacterial colonization and inflammatory responses in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. mars 2023;58(3):825-33.

Casey M, Gabillard-Lefort C, McElvaney OF, McElvaney OJ, Carroll T, Heeney RC, et al. Effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on airway and systemic inflammation in cystic fibrosis. Thorax. août 2023;78(8):835-9.

Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chiron R, Bui S, Fayon M. Consensus national sur la prescription de l'azithromycine dans la mucoviscidose. Rev Mal Respir. juin 2015;32(6):557-65.

Nakagawa N, Ito M, Asakura T, Horita N, Obase Y, Mukae H. Efficacy and safety of long-term macrolide therapy for non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. Respir Investig. nov 2024;62(6):1079-87.

Chen Y, Charbonnier JP, Andrinopoulou ER, Sly PD, Stick SM, Tiddens HAWM. Azithromycin reduces bronchial wall thickening in infants with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. sept 2024;23(5):870-3.

Davis CS, Faino AV, Onchiri F, Gibson RL, Merjaneh L, Ramsey BW, et al. Systemic Corticosteroids in the Management of Pediatric Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. Ann Am Thorac Soc. janv 2023;20(1):75-82.

McElvaney OJ, Heltshe SL, Odem-Davis K, West NE, Sanders DB, Fogarty B, et al. Adjunctive Systemic Corticosteroids for Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. mai 2024;21(5):716-26.

Parkins MD, Thornton CS. STOP Using Corticosteroids in Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. Ann Am Thorac Soc. mai 2024;21(5):696-8.

West NE, Beckett VV, Jain R, Sanders DB, Nick JA, Heltshe SL, et al. Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Physician treatment practices and outcomes for individuals with cystic fibrosis with pulmonary Exacerbations. J Cyst Fibros. sept 2017;16(5):600-6.

Fayon M, Corvol H, Chiron R, Bui S, Abely M, Bellon G, et al. Consensus national sur les modalités de prescription des corticoïdes inhalés dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. janv 2014;21(1):88-94.

Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 4 juill 2019 [cité 26 nov 2024];2021(4).

Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 18 mars 2021 [cité 26 nov 2024];2021(3).

4.3.3. Prise en charge thérapeutique - Maintenir une activité physique à tous les âges de la vie

Kevin W Southern et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. J Cyst Fibros. 2024 Jan;23(1):12-28.

H. Hebestreit, H.G. Arets, P. Aurora, S. Boas, F. Cerny, E.H. Hulzebos, et al. Statement on exercise testing in cystic fibrosis. Respiration, 90 (2015), pp. 332-351.

Z.L. Saynor, M. Gruet, M.A. McNarry, B. Button, L. Morrison, M. Wagner, et al. Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. European Respiratory Review 2023 32: 230029.

Gruet M, Saynor ZL, Urquhart DS, Radtke T. Rethinking physical exercise training in the modern era of cystic fibrosis: A step towards optimising short-term efficacy and long-term engagement. J Cyst Fibros. 2022 Mar;21(2):e83-e98.

Thomas Radtke, Sherie Smith, Sarah J Nevitt, Helge Hebestreit, Susi Kriemler. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. Review Cochrane Database Syst Rev. 2022 Aug 9;8(8).

Lewis BA, Williams DM, Frayeh A, Marcus BH. Self-efficacy versus perceived enjoyment as predictors of physical activity behaviour. Psychol Health. 2016;31:456-69.

Hurley N, Moyna NM, Kehoe B, McCaffrey N, Redmond K, Hardcastle SJ. Facteurs influençant l'activité physique chez les adultes atteints de mucoviscidose. BMC Pulm Med. 2021;21:113 .

Rowbotham NJ, Smith S, Leighton PA, Rayner OC, Gathercole K, Elliott ZC, et al. The top 10 research priorities in cystic fibrosis developed by a partnership between people with CF and healthcare providers. Thorax. 2018;73:388-90.

Filleul V, Ladune R, Gruet M, Falzon C, Fuchs A, Mély L, Hayotte M, Vallier JM, Giovannetti P, Ramel S, Vuillemin A, Corrion K, d'Arripe-Longueville F. Development and validation of the Cystic Fibrosis Decisional Balance for Physical Activity scale (CF-DB-PA). BMC Pulm Med. 2021 Apr 14;21(1):121.

Williams CA, Barker AR, Denford S, van Beurden SB, Bianchim MS, Caterini JE, et al. The Exeter Activity Unlimited statement on physical activity and exercise for cystic fibrosis: methodology and results of an international, multidisciplinary, evidence-driven expert consensus. Chron Respir Dis 2022;19:

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

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

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

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.

4.3.4. Prise en charge thérapeutique - Maintenir un environnement favorable

Conseils d'hygiène à destination des familles et patients atteints de mucoviscidose, groupe RHyM (Recommandation d'Hygiène dans la Mucoviscidose, Vaincre La Mucoviscidose).

Balfour-Lynn IM. Environmental risks of Pseudomonas aeruginosa-What to advise patients and parents. Journal of Cystic Fibrosis 2021; 20(1): 17-24

Purdy-Gibson ME, France M, Hundley TC, Eid N, Remold SK. Pseudomonas aeruginosa in CF and non-CF homes is found predominantly in drains. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society 2015; 14(3): 341-6.

Regnath T, Kreutzberger M, Illing S, Oehme R, Liesenfeld O. Prevalence of Pseudomonas aeruginosa in households of patients with cystic fibrosis. International journal of hygiene and environmental health 2004; 207(6): 585-8.

Schelstraete P, Van Daele S, De Boeck K, et al. Pseudomonas aeruginosa in the home environment of newly infected cystic fibrosis patients. The European respiratory journal 2008; 31(4): 822-9.

Dupont C, Jumas-Bilak E, Doisy C, Aujoulat F, Chiron R, Marchandin H. Chronic Airway Colonization by Achromobacter xylosoxidans in Cystic Fibrosis Patients Is Not Sustained by Their Domestic Environment. Applied and Environmental Microbiology 2018; 84(23).

Jones LD, Mana TSC, Cadnum JL, et al. Effectiveness of foam disinfectants in reducing sink-drain gram-negative bacterial colonization. Infect Control Hosp Epidemiol 2020; 41(3): 280-5.

Mena KD, Gerba CP. Risk assessment of Pseudomonas aeruginosa in water. Reviews of environmental contamination and toxicology Vol 201 2009: 71-115.

Callewaert C, Van Nevel S, Kerckhof FM, Granitsiotis MS, Boon N. Bacterial Exchange in Household Washing Machines. Front Microbiol 2015; 6: 1381

Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, et al. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35 Suppl 1: S1-S67.

Paluch M, Lejeune S, Hecquet E, Prévotat A, Deschildre A, Fréalle E. High airborne level of Aspergillus fumigatus and presence of azole-resistant TR(34)/L98H isolates in the home of a cystic fibrosis patient harbouring chronic colonisation with azole-resistant H285Y A. fumigatus. J Cyst Fibros 2019; 18(3): 364-7.

Sapet A, Normand AC, Oudyi M, Stremler-Le Bel N, Piarroux R, Dubus JC. Is the home environment an important factor in the occurrence of fungal events in cystic fibrosis? J Cyst Fibros 2015; 14(5): E16-8.

Moore JE, Goldsmith CE, Millar BC, et al. Cystic fibrosis and the isolation of Pseudomonas aeruginosa from horses. Vet Rec 2008; 163(13): 399-400.

Bell J, Alexander L, Carson J, et al. Nebuliser hygiene in cystic fibrosis: evidence-based recommendations. Breathe (Sheff) 2020; 16(2): 190328.

Reychler G, Dupont C, Dubus JC, pour le GAT, le G. [Disinfection of devices for nebulization: stakes, difficulties, and improvement proposals]. Rev Mal Respir 2007; 24(10): 1351-61.

Hohenwarter K, Prammer W, Aichinger W, Reychler G. An evaluation of different steam disinfection protocols for cystic fibrosis nebulizers. J Cyst Fibros 2016; 15(1): 78-84.

4.3.5.1. et 4.3.5.2 Prise en charge thérapeutique - Surveillance fonctionnelle respiratoire et surveillance de la microbiologie des voies aériennes inférieures

Fayon M, Kent L, Bui S, Dupont L, Sermet I, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation C. Clinimetric properties of bronchoalveolar lavage inflammatory markers in cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2014;43(2):610-26.

Gileles-Hillel A, Yochi Harpaz L, Breuer O, Reiter J, Tsabari R, Kerem E, et al. The clinical yield of bronchoscopy in the management of cystic fibrosis: A retrospective multicenter study. Pediatric pulmonology. 2023;58(2):500-6.

Gilchrist FJ, Salamat S, Clayton S, Peach J, Alexander J, Lenney W. Bronchoalveolar lavage in children with cystic fibrosis: how many lobes should be sampled? Archives of disease in childhood. 2011;96(3):215-7.

Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. The Lancet Respiratory medicine. 2018;6(6):461-71.

Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11(10):1640-50.

Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. 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(2):163-71.

Jain K, Wainwright CE, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2024;5(5).

Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP et al. Standards for the care of people with XF ; recognising and addressin CF health issues. J Cyst Fibros 2024 ; 23 : 187–20.

Terlizzi V, Motisi MA, Pellegrino R, Galli L, Taccetti G, Chiappini E. Management of pulmonary aspergillosis in children: a systematic review. Italian journal of pediatrics. 2023;49(1):39.

Tosco A, Poli P, Casale A, De Gregorio F, Sepe A, Buonpensiero P, et al. The Role of Bronchoscopy in the Management of Children With Cystic Fibrosis. Journal of bronchology & interventional pulmonology. 2023;30(3):258-67.

Fumagalli J, Punzi V, Scaravilli V, Passamonti SM, Morlacchi LC, Rossetti V, et al. Lung donor bronchoalveolar lavage positivity: Incidence, risk factors, and lung transplant recipients' outcome. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2024;43(8):1288-97.

Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. Eur Respir J. 2014;43(1):125-33.

Stanojevic S, Bilton D, McDonald A, Stocks J, Aurora P, Prasad A, et al. Global Lung Function Initiative equations improve interpretation of FEV1 decline among patients with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2015;46(1):262-4.

Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Pare PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively ? Pediatr Pulmonol. 2010;45(2):107-17.

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78.

Bayfield et al. Comparative sensitivity of early cystic fibrosis lung disease detection tools in school aged children. J Cyst Fibros. 2024 Jul 4:S1569-1993(24)00075-4.

Ciet P, Bertolo S, Ros M, Casciaro R, Cipolli M, Colagrande S, et al. State-of-the-art review of lung imaging in cystic fibrosis with recommendations for pulmonologists and radiologists from the "iMAging managEment of cySTic fibROsis" (MAESTRO) consortium. Eur Respir Rev. 2022;31(163).

Loukou I, Moustaki M, Deligianni A, Sardeli O, Douros K. Forced Oscillation Technique for Monitoring the Respiratory Status of Children with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Children (Basel). 2021;8(10).

Reix P, Tatopoulos A, Ioan I, Le Bourgeois M, Bui S, Choukroun ML, et al. Real-world assessment of LCI following lumacaftor-ivacaftor initiation in adolescents and adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022;21(1):155-9.

Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2014;13(2):123-38.

Perrem L, Stanojevic S, Solomon M, Grasemann H, Sweezey N, Waters V, et al. Evaluation of clinically relevant changes in the lung clearance index in children with cystic fibrosis and healthy controls. Thorax. 2023;78(4):362-7.

Z.L. Saynor, M. Gruet, M.A. McNarry, B. Button, L. Morrison, M. Wagner, et al. Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. European Respiratory Review 2023 32: 230029.

Radtke T, Urquhart DS, Braun J, Barry PJ, Waller I, Petch N, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Prognostic Information in Advanced Cystic Fibrosis Lung Disease. Ann Am Thorac Soc. 2024;21(3):411-20.

Martin C, Chapron J, Hubert D, Kanaan R, Honore I, Paillasseur JL, et al. Prognostic value of six minute walk test in cystic fibrosis adults. Respir Med. 2013;107(12):1881-7.

Andrade Lima C, Dornelas de Andrade A, Campos SL, Brandao DC, Mourato IP, Britto MCA. Six-minute walk test as a determinant of the functional capacity of children and adolescents with cystic fibrosis: A systematic review. Respir Med. 2018;137:83-8.

Kevin W Southern et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. J Cyst Fibros. 2024 Jan;23(1):12-28.

Hill K. BO, Dautry M., Oleskova J., Chelmerova A., Sermet-Gaudelus I. ECFS CTN SOP sputum induction for expectorating older children ans adults, European Cystic Fibrosis Society. 2024.

Marguet C, Houdouin V, Pin I, Reix P, Huet F, Mittaine M, et al. Chest physiotherapy enhances detection of Pseudomonas aeruginosa in nonexpectorating children with cystic fibrosis. ERJ Open Res. 2021;7(1).

4.3.5.3. Prise en charge thérapeutique - Surveillance radiologique

Ciet P, Booij R, Dijkshoorn M, van Straten M, Tiddens HAWM. Chest radiography and computed tomography imaging in cystic fibrosis: current challenges and new perspectives. Pediatr Radiol 2023;53:649–59.

Murphy KP, Maher MM, O'Connor OJ. Imaging of Cystic Fibrosis and Pediatric Bronchiectasis. AJR Am J Roentgenol 2016;206:448–54.

Cazier P, Chassagnon G, Dhote T, Da Silva J, Kanaan R, Honore I, et al. Reversal of cylindrical bronchial dilatations in a subset of adults with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Eur Respir J 2024:2301794.

Deak PD, Smal Y, Kalender WA. Multisection CT protocols: sex- and age-specific conversion factors used to determine effective dose from dose-length product. Radiology 2010;257:158–66.

Ronan NJ, Einarsson GG, Twomey M, Mooney D, Mullane D, NiChroinin M, et al. CORK Study in Cystic Fibrosis. Chest 2018;153:395–403.

Simon S, Baunin C, Vial J, Mas E, Roditis L, Michelet M, et al. [Computed tomography in children with cystic fibrosis: The role of an expiratory protocol]. Rev Mal Respir 2020;37:355–63.

Hatabu H, Ohno Y, Gefter WB, Parraga G, Madore B, Lee KS, et al. Expanding Applications of Pulmonary MRI in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Fleischner Society Position Paper. Radiology 2020;297:286–301.

Dournes G, Walkup LL, Benlala I, Willmering MM, Macey J, Bui S, et al. The Clinical Use of Lung MRI in Cystic Fibrosis: What, Now, How? Chest 2021;159:2205–17.

Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:956–65.

Willmering MM, Walkup LL, Niedbalski PJ, Wang H, Wang Z, Hysinger EB, et al. Pediatric 129 Xe Gas-Transfer MRI-Feasibility and Applicability. J Magn Reson Imaging 2022;56:1207–19.

Gefter WB, Lee KS, Schiebler ML, Parraga G, Seo JB, Ohno Y, et al. Pulmonary Functional Imaging: Part 2-State-of-the-Art Clinical Applications and Opportunities for Improved Patient Care. Radiology 2021;299:524–38.

Agarwal R, Singh Sehgal I, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised clinical practice guidelines for diagnosing, classifying, and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses: a Delphi statement from the ISHAM-ABPA working group. Eur Respir J 2024.

4.3.6. Prise en charge thérapeutique - Complications respiratoires aiguës

Bilan des données 2023 du Registre Français de la Mucoviscidose.

Martin et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies ! J Cyst Fibros. 2016 Mar;15(2):204-12.

Flume et al. Acute exacerbations in cystic fibrosis : treatment and prevention. Respiratory Care, 2009 ;54(5):569-577.

Flume PA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010;182(3): 298-306.

Sharma N, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. Respiratory Medicine, 2008;102(5): 725-732.

Flume PA et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest. 2005 Aug;128(2):720-8.

Flume PA, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. Chest, 2005;128(2): 729-738.

Flume PA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2009;180(9): 802-808.

Bharath Gopinath et al. Nebulized vs IV Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Pilot Randomized Controlled Trial. Chest 2023 May;163(5):1176-1184.

Ori Wand et al. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. Chest. 2018 Dec;154(6):1379-1384.

Sheppard M et al. Approaches to the management of haemoptysis in young people with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2023 Jun:46:17-22.

Al-Samkari H et al. Antifibrinolytic Agents for Hemoptysis Management in Adults With Cystic Fibrosis. Chest. 2019 Jun;155(6):1226-1233.

Cogen JD et al. Update on the diagnosis and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Cyst Fibros. 2024 Jul;23(4):603-611.

4.3.7. Prise en charge thérapeutique - Atteinte respiratoire sévère

Kapnadak et al, Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease, J Cyst Fibros. 2020 May;19(3):344-354

Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP et al. Standards for the care of people with XF ; recognising and addressin CF health issues. J Cyst Fibros 2024 ; 23 : 187–20.

Archangelidi et al, Non-invasive ventilation and clinical outcomes in cystic fibrosis: Findings from the UK CF registry. J Cyst Fibros. 2019 Sep;18(5):665-670.

Milross et al. Non-invasive ventilation versus oxygen therapy in cystic fibrosis: A 12-month randomized trial. Respirology. 2019 Dec;24(12):1191-1197.

Spoletini et al. Noninvasive Ventilation in Cystic Fibrosis: Clinical Indications and Outcomes in a Large UK Adult Cystic Fibrosis Center. Respir Care. 2021 Mar;66(3):466-474.

Wadsworth et al. Non-invasive ventilation is associated with long-term improvements in lung function and gas exchange in cystic fibrosis adults with hypercapnic respiratory failure. J Cyst Fibros. 2021 Sep;20(5):e40-e45.

Thomas Radtke, Sherie Smith, Sarah J Nevitt, Helge Hebestreit, Susi Kriemler. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. Review Cochrane Database Syst Rev. 2022 Aug 9;8(8).

Nicholson et al. Exploring the Effects of Pulmonary Rehabilitation and its Determinants in Lung Transplant Candidates with Cystic Fibrosis. Respir Med. 2025 Feb 5.

Leard et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2021 Nov;40(11):1349-1379.

Ramos et al. Heterogeneity in Survival in Adult Patients With Cystic Fibrosis With FEV1 < 30% of Predicted in the United States. Chest. 2017 Jun;151(6):1320-1328.

T Dégot et al. Follow-up strategies for lung transplant recipients in France].. Revue des maladies respiratoires. 2023. Rev Mal Respir 2023 Apr;40(4):314-323].

Dégot T , Douvry B, Falque L, et al pour le Groupe de travail de transplantation pulmonaire de la société de pneumologie de langue française (SPLF) [Follow-up strategies for lung transplant recipients in France]. Rev Mal Respir. 2023 Apr ;40(4) :314-323.

Shah P , Lowery E , Chaparro C, et al. Cystic fibrosis foundation consensus statements for the care of cystic fibrosis lung transplant recipients J Heart Lung Transplant . 2021 Jul ;40(7):539-556.

Swanson KJ. Kidney disease in non-kidney solid organ transplantation.World J Transplant. 2022 Aug 18 ; 12(8): 231–249.

Lam G Y, Patel H, Sharpe H, et al. Metabolic complications in lung transplantation for cystic fibrosis - A case control study. Heliyon. 2024 Apr 24 ;10(9).

Crow L, Jambusaria-Pahlajani A, Chung C, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States : Delphi method development of expert consensus guidelines. Transpl Int. 2019 Dec ;32(12) :1268-1276.

Stewart T, Tsai S C, Grayson H, et al..Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation Lancet. 1995 Sep 23 ;346(8978) :796-8.

Kellerman L , Neugut A, Burke B, et al. Comparison of the incidence of de novo solid malignancies after heart transplantation to that in the general population Am J Cardiol. 2009 Feb 15 ;103(4) :562-6.

Liauw S L , Ham S A , Das LC, et al. Prostate Cancer Outcomes Following Solid-Organ Transplantation : A SEER-Medicare Analysis J Natl Cancer Inst. 2020 Aug 1 ;112(8):847-854.

Hadjiliadis D, Khoruts A , Zauber A G et al for the Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force Gastroenterology. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. 2018 Feb ;154(3) :736-745.

Weusten B , Bisschops R , Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement Endoscopy . 2017 Feb ;49(2) :191-198.

Société Française de Chirurgie Orale. Recommandations Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. Med Buccale Chir Buccale 2012 ;18 :251-314.

4.3.8. Prise en charge thérapeutique - Prise en charge nutritionnelle et digestive

Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis Elizabeth H. Yen, Hebe Quinton, and Drucy Borowitz. Journal of Pediatrics 2013;162:530-535.

Wilschanski, M. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. Clin. Nutr. Edinb. Scotl. 43, 413–445 (2024)

Kevin W Southern et al, Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. Journal of Cystic Fibrosis 2024;23:12–28.

Kevin W Southern et al, Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. Journal of Cystic Fibrosis 2024;23:12–28.

Wilschanski, M. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. Clin. Nutr. Edinb. Scotl. 43, 413–445 (2024).

Greaney, C. et al. What do people with cystic fibrosis eat? Diet quality, macronutrient and micronutrient intakes (compared to recommended guidelines) in adults with cystic fibrosis-A systematic review. J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc. 22, 1036–1047 (2023).

McDonald, C. M. et al. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. J. Acad. Nutr. Diet. 121, 1591-1636.e3 (2021).

Poore, T. S., Taylor-Cousar, J. L. & Zemanick, E. T. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: A review of the literature. J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc. 21, 18–25 (2022).

Gramegna, A. et al. Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis. Respir. Res. 24, 164 (2023).

Petersen, M. C., Begnel, L., Wallendorf, M. & Litvin, M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc. 21, 265–271 (2022).

Registre Française de la Mucoviscidose 2023

Fortner, C. N., Seguin, J. M. & Kay, D. M. Normal pancreatic function and false-negative CF newborn screen in a child born to a mother taking CFTR modulator therapy during pregnancy. J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc. 20, 835–836 (2021).

Van der Haak, N. et al. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc. 19, 16–25 (2020).

4.3.9 Prise en charge thérapeutique - Accompagnement psychologique

Abbott J, Havermans T, Jarvholm S, Landau E, Prins Y, Smrekar U, Staab D, Verity L, Verkleij M; ECFS Mental Health Working Group. Mental Health screening in cystic fibrosis centres across Europe. J Cyst Fibros. 2019 Mar;18(2):299-303.

Baroud E, Chaudhary N, Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Pediatr Pulmonol. 2023 Jul;58(7):1920-1930.

Burgel P.R. et al., « Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease » in American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 204, 2021, p. 64-73.

Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, Heijerman H, Lannefors L, Lindblad A, Macek M, Madge S, Moran M, Morrison L, Morton A, Noordhoek J, Sands D, Vertommen A, Peckham D. Normes de soins de la Société européenne de la mucoviscidose : cadre pour le Centre de la mucoviscidose. J Cyst Fibros. 2014 ; 13 Suppl 1 :S3-22.

Heo S, Young DC, Safirstein J, Bourque B, Antell MH, Diloreto S, Rotolo SM. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor / ivacaftor therapy. J Cyst Fibros. 2022 Mar;21(2):339-343.

Ibrahim H, Danish H, Morrissey D, Deasy KF, McCarthy M, Dorgan J, Fleming C, Howlett C, Twohig S, Vagg T, Murphy DM, Maher M, Plant BJ. Individualized approach to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dosing in cystic fibrosis, in response to self-reported anxiety and neurocognitive adverse events: A case series. Front Pharmacol. 2023 Apr 27;14.

Keyte, R., Egan, H., & Mantzios, M. (2023). WS11. 02 Psychological wellbeing post-CFTR modulator therapy. Journal of Cystic Fibrosis, 22, S22.

Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yüksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. Thorax. 2014 Dec;69(12):1090-7.

Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, Marshall B, Sabadosa KA, Elborn S. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016 Jan;71(1):26-34.

Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tullis E, Taylor-Cousar JL, Chu C, Volkova N, Ahluwalia N, Waltz D, Tian S, Mall MA. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Feb 1;209(3):299-306.

Schneider EK, McQuade RM, Carbone VC, et al. The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites. ERJ Open Res 2018.

Spoletini G. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. Published online 2022.

VanElzakker MB, Tillman EM, Yonker LM, Ratai EM, Georgiopoulos AM. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. Curr Opin Pulm Med. 2023 Nov 1;29(6):603-609.

Gabel ME, Fox CK, Grimes RA, Lowman JD, McDonald CM, Stallings VA, Michel SH. Overweight and cystic fibrosis: An unexpected challenge. Pediatr Pulmonol. 2022 Feb;57 Suppl 1:S40-S49.

Gargiulo, Marcela, et Sylvain Missonnier. Handicap et génétique. Érès, 2020.

Landau EEC. Cystic fibrosis in a transformative era: Adapting to changing mental health needs. J Cyst Fibros. 2023 May;22(3):372-373.

Marcorelles P et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR) expression in the developing human brain: comparative immunohistochemical study between patients with normal and mutated CFTR. J Histochem Cytochem. 2014 Nov;62(11):791-801.

Mulberg AE, Resta LP, Wiedner EB, Altschuler SM, Jefferson DM, Broussard DL. Expression and localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA and its protein in rat brain. J Clin Invest. 1995 Jul;96(1):646-52.

Talwalkar JS, Koff JL, Lee HB, Britto CJ, Mulenos AM, Georgiopoulos AM. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Modulators: Implications for the Management of Depression and Anxiety in Cystic Fibrosis. Psychosomatics. 2017 Jul-Aug;58(4):343-354.

4.6 Éducation thérapeutique des personnes atteintes de mucoviscidose

Recommandations de la HAS. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation. Juin 2007.

Référentiel de compétences pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient dans le cadre d'un programme. Document complémentaire à l'annexe n°1 de l'arrêté du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. Mise à jour en février 2021.

Arrêté du 30 décembre 2020 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de déclaration et modifiant l'arrêté du 2 août 2010 modifié relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient - Légifrance (legifrance.gouv.fr).

D'Ivernois J, Gagnayre R et alii. Compétences d'adaptation à la maladie du patient : une proposition Educ Ther Patient/Ther Patient Educ 2011; 3(2): S201-S205.

David V, Iguenane J, Ravilly S et alii Patient education in cystic fibrosis: what skills for the patient? Rev Mal Respir. 2007 Jan;24(1):57-62.

David V, Feldman D, Danner-Boucher I, Rhun AL, Guyomarch B, Ravilly S, Marchand C. Identifying the educational needs of lung transplant recipients with cystic fibrosis Prog Transplant. 2015 Mar;25(1):18-25.

Référentiels de compétences (muco-cftr.fr)

David V, Iguenane J, Greffier C, Gagnayre R, Ravilly S.The educational director; assistance in running therapeutic patient education sessions. Using the example of cystic fibrosis] Rev Mal Respir. 2008 Dec;25(10):1322-5.

Douiller A et alii. 27 techniques d'animation pour promouvoir la santé. Brignais : ed. Le Coudrier, 2020. 174 p.

GETHEM - Education Thérapeutique et Mucoviscidose (muco-cftr.fr)

5. Suivi en absence de complications

Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros. 2014;13 Suppl 1:S3-22.

Blankenship S, Landis AR, Harrison Williams E, Peabody Lever JE, Garcia B, Solomon G, et al. What the future holds: cystic fibrosis and aging. Front Med (Lausanne). 2023;10.

Aitken ML, Bolek J. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 1997.

Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus C. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros. 2005;4(1):7-26.

Southern KW, Burgel PR, Castellani C, De Boeck K, Davies JC, Dunlevy F, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros. 2023;22(6):961-2.

Castellani C, Simmonds NJ, Barben J, Addy C, Bevan A, Burgel PR, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis. J Cyst Fibros. 2023;22(6):963-8.

Gramegna A, Addy C, Allen L, Bakkeheim E, Brown C, Daniels T, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); Planning for a longer life. J Cyst Fibros. 2024;23(3):375-87.

Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP et al. Standards for the care of people with XF ; recognising and addressin CF health issues. J Cyst Fibros 2024 ; 23 : 187–20.

Prickett MH, Flume PA, Sabadosa KA, Tran QT, Marshall BC. Telehealth and CFTR modulators: Accelerating innovative models of cystic fibrosis care. J Cyst Fibros. 2023;22(1):9-16.

Beaufils F, Enaud R, Gallode F, Boucher G, Macey J, Berger P, et al. Adherence, reliability, and variability of home spirometry telemonitoring in cystic fibrosis. Front Pediatr. 2023;11.

Albon D, Van Citters AD, Ong T, Dieni O, Dowd C, Willis A, et al. Telehealth use in cystic fibrosis during COVID-19: Association with race, ethnicity, and socioeconomic factors. J Cyst Fibros. déc 2021;20:49-54.

Beaufils F, Enaud R, Gallode F, Boucher G, Macey J, Berger P, et al. Adherence, reliability, and variability of home spirometry telemonitoring in cystic fibrosis. Front Pediatr. 2023;11:1111088.

Bell JM, Sivam S, Dentice RL, Dwyer TJ, Jo HE, Lau EM, et al. Quality of home spirometry performance amongst adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. janv 2022;21(1):84-7.

Benoit CM, Christensen E, Nickel AJ, Shogren S, Johnson M, Thompson EF, et al. Objective Measures of Vest Therapy Adherence Among Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis. Respir Care. 7 juill 2020;respcare.07421.

Berlinski A, Leisenring P, Willis L, King S. Home Spirometry in Children with Cystic Fibrosis. Bioengineering. 11 févr 2023;10(2):242.

Brouwer AFJ, Roorda RJ, Brand PLP. Home spirometry and asthma severity in children. Eur Respir J. 1 déc 2006;28(6):1131-7.

Calthorpe RJ, Smith S, Gathercole K, Smyth AR. Using digital technology for home monitoring, adherence and self-management in cystic fibrosis: a state-of-the-art review. Thorax. janv 2020;75(1):72-7.

Compton M, List R, Starheim E, Somerville L, Williamson L, Murray R, et al. Home spirometry utilisation in telemedicine clinic for cystic fibrosis care during COVID-19 pandemic: a quality improvement process. BMJ Open Qual. août 2021;10(3):e001529.

Costa RLF, Costa RF, Gonçalves CP, Cohen RWF, Santana NN. Telemedicine of patients with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic. Rev Paul Pediatr. 2022;40:e2021118.

Davis J, NeSmith A, Perkins R, Bailey J, Siracusa C, Chaudary N, et al. Patient and family perceptions of telehealth as part of the cystic fibrosis care model during COVID-19. J Cyst Fibros. mai 2021;20(3):e23-8.

Davis J, Ryan M, Marchetti P, Dahlberg SE, Greenberg J, Bacon C, et al. Real-world feasibility of short-term, unsupervised home spirometry in CF. Pediatr Pulmonol. déc 2022;57(12):3129-35.

Deschildre A, Beghin L, Salleron J, Iliescu C, Thumerelle C, Santos C, et al. Home telemonitoring (forced expiratory volume in 1 s) in children with severe asthma does not reduce exacerbations. Eur Respir J. 1 févr 2012;39(2):290-6.

Dixon E, Dick K, Ollosson S, Jones D, Mattock H, Bentley S, et al. Telemedicine and cystic fibrosis: Do we still need face-to-face clinics? Paediatr Respir Rev. juin 2022;42:23-8.

Doumit M, Chuang S, Middleton P, Selvadurai H, Sivam S, Ruseckaite R, et al. Clinical outcomes of adults and children with cystic fibrosis during the COVID-19 pandemic. J Cyst Fibros. mai 2023;22(3):581-6.

Fettes E, Riley M, Brotherston S, Doughty C, Griffiths B, Laverty A, et al. “You’re on mute!” Does pediatric CF home spirometry require physiologist supervision? Pediatr Pulmonol. janv 2022;57(1):278-84.

Filipow N, Main E, Tanriver G, Raywood E, Davies G, Douglas H, et al. Exploring flexible polynomial regression as a method to align routine clinical outcomes with daily data capture through remote technologies. BMC Med Res Methodol. 11 mai 2023;23(1):114.

Finkelstein SM, Budd JR, Warwick WJ, Kujawa SJ, Wielinski CL, Ewing LB. Feasibility and compliance studies of a home measurement monitoring program for cystic fibrosis. J Chronic Dis. janv 1986;39(3):195-205.

Gifford AH, Ong T, Dowd C, Van Citters AD, Scalia P, Sabadosa KA, et al. Evaluating barriers to and promoters of telehealth during the COVID-19 pandemic at U.S. cystic fibrosis programs. J Cyst Fibros. déc 2021;20:9-13.

Hasan S, Cecilia Lansang M, Salman Khan M, Dasenbrook E. Managing Cystic Fibrosis related diabetes via telehealth during COVID-19 pandemic. J Clin Transl Endocrinol. mars 2021;23:100253.

Huffaker MF, Carchia M, Harris BU, Kethman WC, Murphy TE, Sakarovitch CCD, et al. Passive Nocturnal Physiologic Monitoring Enables Early Detection of Exacerbations in Children with Asthma. A Proof-of-Concept Study. Am J Respir Crit Care Med. 1 août 2018;198(3):320-8.

Kruizinga MD, Essers E, Stuurman FE, Zhuparris A, van Eik N, Janssens HM, et al. Technical validity and usability of a novel smartphone-connected spirometry device for pediatric patients with asthma and cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. sept 2020;55(9):2463-70.

Layton AM, Irwin AM, Mihalik EC, Fleisch E, Keating CL, DiMango EA, et al. Telerehabilitation Using Fitness Application in Patients with Severe Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplant: A Pilot Study. Hu F, éditeur. Int J Telemed Appl. 26 févr 2021;2021:1-7.

Lechtzin N, Mayer-Hamblett N, West NE, Allgood S, Wilhelm E, Khan U, et al. Home Monitoring of Patients with Cystic Fibrosis to Identify and Treat Acute Pulmonary Exacerbations. eICE Study Results. Am J Respir Crit Care Med. 1 nov 2017;196(9):1144-51.

Logie K, Welsh L, Ranganathan SC. Telehealth spirometry for children with cystic fibrosis. Arch Dis Child. déc 2020;105(12):1203-5.

Morimoto Y, Takahashi T, Sawa R, Saitoh M, Morisawa T, Kagiyama N, et al. Web Portals for Patients With Chronic Diseases: Scoping Review of the Functional Features and Theoretical Frameworks of Telerehabilitation Platforms. J Med Internet Res. 27 janv 2022;24(1):e27759.

Nobili RM, Gambazza S, Spada MS, Tutino AL, Bulfamante AM, Mariani A, et al. Remote support by multidisciplinary teams: A crucial means to cope with the psychological impact of the SARS-COV-2 pandemic on patients with cystic fibrosis and inflammatory bowel disease in Lombardia. Int J Clin Pract [Internet]. juill 2021 [cité 11 juill 2023];75(7).

Layton AM, Irwin AM, Mihalik EC, Fleisch E, Keating CL, DiMango EA, et al. Telerehabilitation Using Fitness Application in Patients with Severe Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplant: A Pilot Study. Hu F, éditeur. Int J Telemed Appl. 26 févr 2021;2021:1-7.

Paynter A, Khan U, Heltshe SL, Goss CH, Lechtzin N, Hamblett NM. A comparison of clinic and home spirometry as longtudinal outcomes in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. janv 2022;21(1):78-83.

Prickett MH, Flume PA, Sabadosa KA, Tran QT, Marshall BC. Telehealth and CFTR modulators: Accelerating innovative models of cystic fibrosis care. J Cyst Fibros. janv 2023;22(1):9-16.

Rad EJ, Mirza AA, Chhatwani L, Purington N, Mohabir PK. Cystic fibrosis telemedicine in the era of COVID-19. JAMIA Open. 7 janv 2022;5(1).

Richter K, Kanniess F, Mark B, Jorres R, Magnussen H. Assessment of accuracy and applicability of a new electronic peak flow meter and asthma monitor. Eur Respir J. 1 août 1998;12(2):457-62

Rodkjær L, Jeppesen M, Schougaard L. Management of Cystic Fibrosis during COVID-19: Patient Reported Outcomes based remote follow-up among CF patients in Denmark – A feasibility study. J Cyst Fibros. mars 2022;21(2):e106-12.

Sarfaraz S, Sund Z, Jarad N. Real-time, once-daily monitoring of symptoms and FEV 1 in cystic fibrosis patients - A feasibility study using a novel device. Clin Respir J. avr 2010;4(2):74-82.

Shah AC, Badawy SM. Telemedicine in Pediatrics: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. JMIR Pediatr Parent. 24 févr 2021;4(1).

Shakkottai A, Kaciroti N, Kasmikha L, Nasr SZ. Impact of home spirometry on medication adherence among adolescents with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. avr 2018;53(4):431-6.

Shanthikumar S, Moore E, Corda J, Reardon N, Louey S, Frayman K, et al. Patient and family perspectives regarding the use of telehealth for cystic fibrosis care. Pediatr Pulmonol. mai 2021;56(5):811-3.

Smith S, Calthorpe R, Herbert S, Smyth AR. Digital technology for monitoring adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 3 févr 2023 [cité 3 juill 2023];2023(2).

Kevin W Southern et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. J Cyst Fibros. 2024 Jan;23(1):12-28.

Thornton CS, Magaret AS, Carmody LA, Kalikin LM, Simon RH, LiPuma JJ, et al. Quantifying variation in home spirometry in people with cystic fibrosis during baseline health, and associations with clinical outcomes. J Cyst Fibros. mars 2024;23(2):321-8.

Vagg T, Shanthikumar S, Morrissy D, Chapman WW, Plant BJ, Ranganathan S. Telehealth and virtual health monitoring in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. nov 2021;27(6):544-53.

Van Horck M, Winkens B, Wesseling G, Van Vliet D, Van de Kant K, Vaassen S, et al. Early detection of pulmonary exacerbations in children with Cystic Fibrosis by electronic home monitoring of symptoms and lung function. Sci Rep. 27 sept 2017;7(1).

VanDevanter DR, Heltshe SL, Spahr J, Beckett VV, Daines CL, Dasenbrook EC, et al. Rationalizing endpoints for prospective studies of pulmonary exacerbation treatment response in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. sept 2017;16(5):607-15.

Wildman MJ, O'Cathain A, Maguire C, Arden MA, Hutchings M, Bradley J, et al. Self-management intervention to reduce pulmonary exacerbations by supporting treatment adherence in adults with cystic fibrosis: a randomised controlled trial. Thorax. mai 2022;77(5):461-9.

Womack C, Farsin R, Farsad M, Chaudary N. Emerging Alternatives to Conventional Clinic Visits in the Era of COVID-19: Adoption of Telehealth at VCU Adult Cystic Fibrosis Center. Int J Gen Med. nov 2020;Volume 13:1175-86

Wong CH, Smith S, Kansra S. Digital technology for early identification of exacerbations in people with cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 14 avr 2023 [cité 3 oct 2024];2023(4).

WHO guideline Recommendations on Digital Interventions for Health System Strengthening [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cité 4 juill 2023]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).

6.1.1 Complications et situations particulières – Complications gastro-intestinales

Moshiree B, Freeman AJ, Vu PT, Khan U, Ufret-Vincenty C, Heltshe SL, Goss CH, Schwarzenberg SJ, Freedman SD, Borowitz D, Sathe M; GALAXY Study Group. Multicenter prospective study showing a high gastrointestinal symptom burden in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2023 Mar;22(2):266-274. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.006. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36319569; PMCID: PMC10147845.

Lo WK, Flanagan R, Sharma N, Goldberg HJ, Chan WW. Pre-Lung transplant reflux testing demonstrates high prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and reduces chronic rejection risk. World J Transplant. 2023 Jun 18;13(4):138-146. doi: 10.5500/wjt.v13.i4.138. PMID: 37388387; PMCID: PMC10303416.

Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N, Leonardi S. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. World J Gastroenterol. 2020 Nov 7;26(41):6322-6334. doi: 10.3748/wjg.v26.i41.6322. PMID: 33244195; PMCID: PMC7656210.

Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, Robberecht E, Colombo C, Sinaasappel M, Wilschanski M; ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jan;50(1):38-42. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a6e01d. PMID: 19525866.

Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, Houwen R, Robberecht E, Boizeau P, Wilschanski M; CF/Pancreas ESPGHAN Working Group and DIOS Study Group. International prospective study of

distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome. J Cyst Fibros. 2016 Jul;15(4):531-9. doi: 10.1016/j.jcf.2016.02.002. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26927601.

Gilchrist FJ, Green J, Carroll W. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Dec 22;12(12):CD012798. doi: 10.1002/14651858.CD012798.pub3. PMID: 34936086; PMCID: PMC8693852.

Akshintala VS, Kamal A, Faghih M, Cutting GR, Cebotaru L, West NE, Jennings MT, Dezube R, Whitcomb DC, Lechtzin N, Merlo CA, Singh VK. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis. Pancreatology. 2019 Dec;19(8):1023-1026. doi: 10.1016/j.pan.2019.09.014. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31611131.

Deane J, Fouhy F, Ronan NJ, Daly M, Fleming C, Eustace JA, Shanahan F, Flanagan ET, Dupont L, Harrison MJ, Haworth CS, Floto A, Rea MC, Ross RP, Stanton C, Plant BJ. A multicentre analysis of Clostridium difficile in persons with Cystic Fibrosis demonstrates that carriage may be transient and highly variable with respect to strain and level. J Infect. 2021 Mar;82(3):363-370. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.027. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33444699.

McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085. PMID: 29462280; PMCID: PMC6018983.

Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):755-757. doi: 10.1093/cid/ciab718. PMID: 34492699.

Tam RY, van Dorst JM, McKay I, Coffey M, Ooi CY. Intestinal Inflammation and Alterations in the Gut Microbiota in Cystic Fibrosis: A Review of the Current Evidence, Pathophysiology and Future Directions. J Clin Med. 2022 Jan 27;11(3):649. doi: 10.3390/jcm11030649. PMID: 35160099; PMCID: PMC8836727.

Coffey MJ, Garg M, Homaira N, Jaffe A, Ooi CY. Probiotics for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 22;1(1):CD012949. doi: 10.1002/14651858.CD012949.pub2. PMID: 31962375; PMCID: PMC6984633.

Bass LM, Shneider BL, Henn L, Goodrich NP, Magee JC; Childhood Liver Disease Research Network (ChiLDReN). Clinically Evident Portal Hypertension: An Operational Research Definition for Future Investigations in the Pediatric Population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 Jun;68(6):763-767. doi: 10.1097/MPG.0000000000002333. PMID: 30908382; PMCID: PMC6534459.

Safirstein J, Grant JJ, Clausen E, Savant D, Dezube R, Hong G. Biliary disease and cholecystectomy after initiation of elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2021 May;20(3):506-510. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.014. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32736949

Sadras I, Cohen-Cymberknoh M, Kerem E, Koplewitz BZ, Simanovsky N, Wilschanski M, Birimberg-Schwartz L, Breuer O. Acute pancreatitis in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients treated with CFTR modulators. J Cyst Fibros. 2023 Jul;22(4):777-779. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.013. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36914434.

Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB; Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. Gastroenterology. 2018 Feb;154(3):736-745.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.012. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29289528; PMCID: PMC9675422.

Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullow S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2018 Jun;19(6):758-767. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30188-8. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29706374.

O'Brien C, Ramlaul N, Haughey A, Nolan N, Malone DE, McCormick PA. Hepatocellular carcinoma in cystic fibrosis liver disease: a cautionary tale. QJM. 2019 Sep 1;112(9):693-694. doi: 10.1093/qjmed/hcz150. PMID: 31214693.

6.1.2. Complications et situations particulières - Diabète lié à la mucoviscidose

Registre Française de la Mucoviscidose 2023

A. Moran, C. Brunzell, R.C. Cohen, M. Katz, B.C. Marshall, G. Onady, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society Diabetes Care, 2010; 33: 2697-2708.

Antoinette Moran et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018 Oct:19 Suppl 27:64-74.

Ode KL et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022 Dec;23(8):1212-1228.

Koch C, Rainisio M, Madessani U, Investigators of the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001;32:343–50.

Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. Eur Resp Rev 2021;30.

Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018;19(Suppl. 27):64–74.

Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022;23:1212–28.

Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, et al. Glycated hemoglobin as a first-line screening test for cystic fibrosis-related diabetes and impaired glucose tolerance in children with cystic fibrosis: a validation study. Can J Diabetes 2021;45:768–74.

Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. J Cyst Fibros 2016;15:251–7.

Schiaffini R, Brufani C, Russo B, et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. Eur J Endocrinol 2010;162:705–10.

Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, et al. Continuous glucose monitoring and HbA1c in cystic fibrosis: clinical correlations and implications for CFRD diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 2022;107.

Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:891–5.

Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, et al. Glucose > 200 mg/dL during continuous glucose monitoring identifies adult patients at risk for development of cystic fibrosis related diabetes. J Diabetes Res. 2016 Nov 24;2016.

Chan CL, Vigers T, Pyle L. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. J Cyst Fibros 2018;17:783–90.

Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2014;13:478–84.

Weiss L, Reix P, Mosnier-Pudar H, Ronsin O, Beltrand J, Reynaud Q, Mely L, Burgel PR, Stremler N, Rakotoarisoa L, Galderisi A, Perge K, Bendelac N, Abely M, Kessler L. Screening strategies for glucose tolerance abnormalities and diabetes in people with cystic fibrosis. Diabetes Metab. 2023;49(3).

Reynaud Q, Rousset Jablonski C, Poupon-Bourdy S, Participating Centers of the French Cystic Fibrosis Register. et al. Pregnancy out-come in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. J Cyst Fibros 2020;19:80–3.

Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol 2012;120:1394–9.

Southern KW, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023 Jan;22(1):17-30

Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022;23:1212–28.

Jordan S. Sherwood, Luz E. Castellanos, Mollie Y. O'Connor, Courtney A. Balliro, Mallory A. Hillard, Sarah Grace Gaston, Rachel Bartholomew, Evelyn Greaux, Amy Sabean, Hui Zheng, Peter Marchetti, Ahmet Uluer, Gregory S. Sawicki, Isabel Neuringer, Firas H. El-Khatib, Edward R. Damiano, Steven J. Russell, and Melissa S. Putman. Randomized Trial of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas for the Treatment of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. Diabetes Care 2024;47(1):101–108.

Salazar-Barragan M, Taub DR. The effects of elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor (ETI) on blood glucose in patients with cystic fibrosis: a systematic review. Cureus 2023;15.

Salazar-Barragan M, Taub DR. The effects of elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor (ETI) on blood glucose in patients with cystic fibrosis: a systematic review. Cureus 2023;15

Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP et al. Standards for the care of people with XF ; recognising and addressin CF health issues. J Cyst Fibros 2024 ; 23 : 187–20.

Frost F, Dyce P, Nazareth D, Malone V, Walshaw MJ. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes.J Cyst Fibros. 2018 Nov;17(6):798-803.

6.1.3. Complications et situations particulières - Pathologie ORL liée à la mucoviscidose

Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis (CF): review of the literature. Rhinology. 2011 Aug;49(3):347–55.

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.

Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015, 10.

Work group of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Consensus document for prescription of nebulization in rhinology. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014 Dec;131(6):371-374.

Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2013 Sep;12 Suppl 2:S1-20.

Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM, Senior BA, Lee SE, Zemke AC. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022 Sep;21(5):792-799.

6.1.4. Complications et situations particulières - Atteinte hépato-biliaire liée à la mucoviscidose

Boëlle PY, Debray D, Guillot L et al. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and risk factors in a large cohort of French patients. Hepatology 2019; 69: 1648-1656.

Bodewes FAJA, Freeman AJ, A Weymann A et al. Towards a standardized classification of the hepatobiliary manifestations in cystic fibrosis (CFHBI): a joint ESPGHAN/NASPGHAN position paper. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2024; 78: 153-165.

Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. Hepatology 2024; 79: 1220-1238.

Work group of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Consensus document for prescription of nebulization in rhinology. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014 Dec;131(6):371-374.

Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2013 Sep;12 Suppl 2:S1-20.

Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, Pilewski JM, Senior BA, Lee SE, Zemke AC. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022 Sep;21(5):792-799.

6.1.5. Complications et situations particulières - Maladie osseuse associée à la mucoviscidose

Chadwick C, Arcinas R, Ham M, Huang R, Hunter S, Mehta M, Sharma P, Varghese PA, Williams K, Troendle DM, Sathe M. The use of DXA for early detection of pediatric cystic fibrosis-related bone disease. Pediatr Pulmonol. 2023 Apr;58(4):1136-1144.

Goldsweig B, Kaminski B, Sidhaye A, Blackman SM, Kelly A. Puberty in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2019 Oct;18 Suppl 2:S88-S94.

Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. J Cyst Fibros. 2019 Oct;18 Suppl 2:S56-S65.

Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: Pathophysiology, assessment and prognostic implications. J Cyst Fibros. 2019 Oct;18 Suppl 2:S48-S55.

Mora Vallellano J, Delgado Pecellín C, Delgado Pecellín I, Quintana Gallego E, López-Campos JL. Evaluation of bone metabolism in children with cystic fibrosis. Bone. 2021 Jun;147:115929.

6.1.6. Déshydratation aiguë - 6.1.8. Lithiases rénales - 6.1.9. Insuffisance rénale

Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, Bianchetti MG, Lava SA. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. Pediatr Nephrol. 2014 Jun;29(6):1015-23.

Terlizzi V, Padoan R, Leonetti G, Vitullo P, Tosco A, Taccetti G, Fevola C, Ficili F, Pepe A, Poli P, Claut L, Daccò V, Salvatore D. Cystic fibrosis and CFTR-related disorder with electrolyte imbalance at diagnosis: clinical features and outcome in an Italian cohort. Eur J Pediatr. 2023 Dec;182(12):5275-5283.

Moryousef J, Kwong J, Kishibe T, Ordon M. Systematic Review of the Prevalence of Kidney Stones in Cystic Fibrosis. J Endourol. 2021 Nov;35(11):1693-1700.

Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. Am J Kidney Dis. 2003 Jul;42(1):1-11.

Hoppe B, von Unruh GE, Blank G, Rietschel E, Sidhu H, Laube N, Hesse A. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. Am J Kidney Dis. 2005 Sep;46(3):440-5.

Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013 Jul;12(4):309-17.

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 Nov 15;184(10):1147-52.

6.1.7. Complications et situations particulières - Incontinence urinaire et anale

Frayman KB, Kazmerski TM, Sawyer SM. A systematic review of the prevalence and impact of urinary incontinence in cystic fibrosis. Respirology. 2018 Jan;23(1):46-54.

Burge AT, Holland AE, Sherburn M, Wilson J, Cox NS, Rasekaba TM, McAleer R, Morton JM, Button BM. Prevalence and impact of urinary incontinence in men with cystic fibrosis. Physiotherapy. 2015 Jun;101(2):166-70.

Reichman G, De Boe V, Braeckman J, Michielsen D. Urinary incontinence in patients with cystic fibrosis. Scand J Urol. 2016;50(2):128-31.

Hubeaux K, Gueganton L, Nowak E, Arnouat B, Belleguic C, Danner-Boucher I, Mankikian J, Payet A, Urban T, Buyse M, Ramel S. Prevalence and severity of functional urinary and anorectal disorders and their impact on quality of life in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2023 Oct 29:S1569-1993(23)01659-4.

McVean RJ, Orr A, Webb AK, Bradbury A, Kay L, Philips E, Dodd ME. Treatment of urinary incontinence in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2003 Dec;2(4):171-6.

Benezech A, Desmazes-Dufeu N, Baumstarck K, Bouvier M, Coltey B, Reynaud-Gaubert M, et al. Prevalence of Fecal Incontinence in Adults with Cystic Fibrosis. Dig Dis Sci 2018;63:982–8.

Ramel S, Gueganton L, Nowak E, Bihan JL, Arnouat B, Belleguic C, Danner-Boucher I, Mankikian J, Payet A, Urban T, Buyse M, Hubeaux K. Sexual dysfunction in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2024 Jul;23(4):647-652.

6.1.10. Cancer et mucoviscidose - 6.1.11. Santé cardiovasculaire et mucoviscidose

Shteinberg M, Lulu AB, Downey DG, et al. Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age. J Cyst Fibros 2019;18(4):525–529.

Michal Shteinberg, Jennifer L Taylor-Cousar, Isabelle Durieu, Malena Cohen-Cymberknoh. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. Chest 2021 Dec;160(6):2051-2060.

Peng G, Taylor-Cousar JL, Lee M, et al. Association between unplanned pregnancies and maternal exacerbations in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023;22(5):796–803.

Taylor-Cousar JL. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. J Clin Med 2020;9(9):2706.

Deignan JL, Astbury C, Cutting GR, et al. CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2020;22(8):1288–1295.

Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. J Cyst Fibros 2022;21(3):387–395.

Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019;381(19):1809–1819.

Martin C, Legeai C, Regard L, et al. Major Decrease in Lung Transplantation for Patients with Cystic Fibrosis in France. Am J Respir Crit Care Med 2021.

Mitropoulou G, Balmpouzis Z, Plojoux J, Dotta-Celio J, Sauty A, Koutsokera A. Effects of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor discontinuation in cystic fibrosis. Respir Med Res 2022;82.

Trimble AT, Donaldson SH. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. J Cyst Fibros 2018;17(2):e13–e16.

Collins B, Fortner C, Cotey A, Esther CRJ, Trimble A. Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor. J Cyst Fibros 2022;21(4):725–727.

Trimble AT, Donaldson SH. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. J Cyst Fibros 2018;17(2):e13–e16.

Bergeron S, Audousset C, Bourdon G, Garabedian C, Gautier S. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor induced liver enzymes abnormalities in breastfed infants: A series of 3 cases. Therapie 2024;S0040-5957(24)00097–0.

Jain R, Wolf A, Molad M, Taylor-Cousar J, Esther CR, Shteinberg M. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding. J Cyst Fibros 2022;21(6):1074–1076.

Wachter ED, Davies JC, Simmonds NJ, et al. Letter to the editor: Risk of false newborn screening after intra-uterine exposure to ETI. Journal of Cystic Fibrosis 2024;23(1):176–177.

Jain R, Magaret A, Vu PT, et al. Prospectively evaluating maternal and fetal outcomes in the era of CFTR modulators: the MAYFLOWERS observational clinical trial study design. BMJ Open Respir Res 2022;9(1):e001289

Rousset Jablonski C, Dalon F, Reynaud Q, et al. Cancer incidence and prevalence in cystic fibrosis patients with and without a lung transplant in France. Frontiers in public health. 2022;10.

Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in Cystic Fibrosis: A Narrative Review of Prevalence, Risk Factors, Screening, and Treatment Challenges: Adult Cystic Fibrosis Series. Chest 2022;161(2):356–364.

Johannesson M, Askling J, Montgomery SM, Ekbom A, Bahmanyar S. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives. Int J Cancer 2009;125(12):2953–2956.

Appelt D, Fuchs T, Steinkamp T, Ellemunter H. Malignancies in patients with cystic fibrosis: a case series. Journal of medical case reports. 2022;16(1).

Birch RJ, Peckham D, Wood HM, et al. The risk of colorectal cancer in individuals with mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene: An English population-based study. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2023;22(3).

Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. Clin Transplant 2005;19(6):773–778.

Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP et al. Standards for the care of people with XF ; recognising and addressin CF health issues. J Cyst Fibros 2024 ; 23 : 187–20.

Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. Am J Clin Nutr 2002;75(6):1005–1011.

Georgiopoulou VV, Denker A, Bishop KL, et al. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. Respirology 2010;15(5):823–829.

Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in Cystic Fibrosis: A Narrative Review of Prevalence, Risk Factors, Screening, and Treatment Challenges: Adult Cystic Fibrosis Series. Chest 2022;161(2):356–364.

Ishimo M-C, Belson L, Ziai S, et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros 2013;12(3):271–276.

Rhodes B, Nash EF, Tullis E, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2010;9(1):24–28.

Nowak JK, Szczepanik M, Wojsyk-Banaszak I, et al. Cystic fibrosis dyslipidaemia: A cross-sectional study. J Cyst Fibros 2019;18(4):566–571.

Despotes KA, Ceppe AS, Donaldson SH. Alterations in lipids after initiation of highly effective modulators in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023;22(6):1024–1026.

Petersen, M. C., Begnel, L., Wallendorf, M. & Litvin, M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc. 21, 265–271 (2022).

A. Moran, C. Brunzell, R.C. Cohen, M. Katz, B.C. Marshall, G. Onady, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society Diabetes Care, 2010; 33: 2697-2708.

Frost F, Nazareth D, Fauchier L, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of cardiac disease in cystic fibrosis: a multinational retrospective cohort study. Eur Respir J 2023;62(4).

Daines CL, Tullis E, Costa S, et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one F508del allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. Eur Respir J 2023;62(6).

Gramegna A, De Petro C, Leonardi G, et al. Onset of systemic arterial hypertension after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis: A case series. J Cyst Fibros 2022;21(5):885–887.

Hebestreit H. et al. Cystic fibrosis and the cardiovascular system: the unexpected heartache. Eur Respir J 2023 Oct 26;62(4).

Gramegna A, Addy C, Allen L, Bakkeheim E, Brown C, Daniels T, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); Planning for a longer life. J Cyst Fibros. 2024;23(3):375-87.

Southern KW, Burgel PR, Castellani C, De Boeck K, Davies JC, Dunlevy F, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros. 2023;22(6):961-2.

Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. N Engl J Med 1968;279(2):65–69.

Aleksandra Kowalik, Emma Roberts, Anna Hedborg Harris, Marie Sund, Sara Wird, Ola Kvist, Lena Hjelte Clinical outcomes of two infants with cystic fibrosis, including presence of the vas deferens, born to a woman with cystic fibrosis taking CFTR modulators during both pregnancies. Journal of cystic fibrosis 2024 Sep;23(5):1027-1030.

Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Nove-Josserand R, Durupt S, Durieu I. [Gynecological management and follow-up in women with cystic fibrosis]. Rev Mal Respir. 2018 Jun;35(6):592-603.

6.2. Fertilité et mucoviscidose – 6.3. Procréation et grossesse

A, Ashcroft, Chapman Sj, and Mackillop L. 2020. “The Outcome of Pregnancy in Women with Cystic Fibrosis: A UK Population-Based Descriptive Study.” BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 127 (13).

Aleksandra Kowalik, Emma Roberts, Anna Hedborg Harris, Marie Sund, Sara Wird, Ola Kvist, Lena Hjelte Clinical outcomes of two infants with cystic fibrosis, including presence of the vas deferens, born to a woman with cystic fibrosis taking CFTR modulators during both pregnancies. Journal of cystic fibrosis 2024 Sep;23(5):1027-1030.

Bergeron S, Audousset C, Bourdon G, Garabedian C, Gautier S. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor induced liver enzymes abnormalities in breastfed infants: A series of 3 cases. Therapie 2024;S0040-5957(24)00097–0.

Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Nove-Josserand R, Durupt S, and Durieu I. 2018. “[Gynecological Management and Follow-up in Women with Cystic Fibrosis].” Revue Des Maladies Respiratoires 35 (6).

Cohen-Cymberknoh, Malena, Bar Gindi Reiss, Joel Reiter, Noah Lechtzin, Joel Melo, Gema Pérez, Hannah Blau, et al. 2021. “Baseline Cystic Fibrosis Disease Severity Has an Adverse Impact on Pregnancy and Infant Outcomes, but Does Not Impact Disease Progression.” Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society 20 (3): 388–94.

Collins B, Fortner C, Cotey A, Esther CRJ, Trimble A. Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor. J Cyst Fibros 2022;21(4):725–727.

Deignan JL, Astbury C, Cutting GR, et al. CFTR variant testing: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2020;22(8):1288–1295.

Edenborough, F. P., W. E. Mackenzie, and D. E. Stableforth. 2000. “The Outcome of 72 Pregnancies in 55 Women with Cystic Fibrosis in the United Kingdom 1977-1996.” BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 107 (2): 254–61.

Gilljam, M., M. Antoniou, J. Shin, A. Dupuis, M. Corey, and D. E. Tullis. 2000. “Pregnancy in Cystic Fibrosis. Fetal and Maternal Outcome.” Chest 118 (1): 85–91.

Jain, Raksha, Traci M. Kazmerski, Lisa C. Zuckerwise, Natalie E. West, Kristina Montemayor, Moira L. Aitken, Edith Cheng, et al. 2022. “Pregnancy in Cystic Fibrosis: Review of the Literature and Expert Recommendations.” Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society 21 (3): 387–95.

Jain, Raksha, Traci M. Kazmerski, Lisa C. Zuckerwise, Natalie E. West, Kristina Montemayor, Moira L. Aitken, Edith Cheng, et al. 2022. “Pregnancy in Cystic Fibrosis: Review of the Literature and Expert Recommendations.” Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society 21 (3): 387–95.

Jain, Raksha, Alvit Wolf, Michal Molad, Jennifer Taylor-Cousar, Charles R. Esther, and Michal Shteinberg. 2022. “Congenital Bilateral Cataracts in Newborns Exposed to Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Utero and While Breast Feeding.” Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society 21 (6): 1074–76.

Jelin, Angie C., Rita Sharshiner, and Aaron B. Caughey. 2017. “Maternal Co-Morbidities and Neonatal Outcomes Associated with Cystic Fibrosis.” The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the

European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians 30 (1): 4–7.

Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. N Engl J Med 1968;279(2):65–69.

Michal Shteinberg, Jennifer L Taylor-Cousar, Isabelle Durieu, Malena Cohen-Cymberknoh. Fertility and Pregnancy in Cystic Fibrosis. Chest 2021 Dec;160(6):2051-2060.

Martin, Clémence, Camille Legeai, Lucile Regard, Christelle Cantrelle, Richard Dorent, Nicolas Carlier, François Kerbaul, and Pierre-Régis Burgel. 2021. “Major Decrease in Lung Transplantation for Patients with Cystic Fibrosis in France.” American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021 Dec 15;205(5):584–586.

Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019;381(19):1809–1819.

Mitropoulou G, Balmpouzis Z, Plojoux J, Dotta-Celio J, Sauty A, Koutsokera A. Effects of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor discontinuation in cystic fibrosis. Respir Med Res 2022;82.

Ms, Schechter, Quittner Al, Konstan Mw, Millar Sj, Pasta Dj, and McMullen A. 2013. “Long-Term Effects of Pregnancy and Motherhood on Disease Outcomes of Women with Cystic Fibrosis.” Annals of the American Thoracic Society 10 (3).

Peng G, Taylor-Cousar JL, Lee M, et al. Association between unplanned pregnancies and maternal exacerbations in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2023;22(5):796–803.

Renton, M., L. Priestley, L. Bennett, L. Mackillop, and S. J. Chapman. 2015. “Pregnancy Outcomes in Cystic Fibrosis: A 10-Year Experience from a UK Centre.” Obstetric Medicine 8 (2): 99–101.

Shteinberg M, Lulu AB, Downey DG, et al. Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age. J Cyst Fibros 2019;18(4):525–529.

Sliwa, Karen, Iris M. van Hagen, Werner Budts, Lorna Swan, Gianfranco Sinagra, Maryanne Caruana, Manuel Vazquez Blanco, et al. 2016. “Pulmonary Hypertension and Pregnancy Outcomes: Data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology.” European Journal of Heart Failure 18 (9): 1119–28.

Taylor-Cousar JL. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. J Clin Med 2020;9(9):2706.

Trimble AT, Donaldson SH. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. J Cyst Fibros 2018;17(2):e13–e16.

Trimble AT, Donaldson SH. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. J Cyst Fibros 2018;17(2):e13–e16.