

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Lauranne VANDEPEUTTE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2019

Les nouveaux traitements de la mucoviscidose : retour
d'expérience des patients

Président : Pr. Edith BIGOT-CORBEL, Professeur de Biochimie

Membres du jury : Dr. David FELDMAN, Pharmacien praticien hospitalier

Dr. Valérie DAVID, Pneumo-pédiatre

Dr. Sylvie JACCARD, Pharmacien praticien hospitalier

Remerciements

A Madame Edith Bigot-Corbel,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur David Feldman,

Merci pour votre accompagnement, votre disponibilité et vos conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail. Vous m'avez laissé une grande liberté rédactionnelle et je vous en suis très reconnaissante.

A Madame Valérie David,

Merci pour votre aide précieuse dans l'élaboration de mes questionnaires et pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

A Madame Sylvie Jaccard,

Merci pour vos conseils avisés pour l'élaboration de mes questionnaires et pour avoir pris en charge leur diffusion au sein de l'hôpital Laennec. Merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Madame Amélie Perrin,

Merci pour votre aide à la réalisation de mes questionnaires.

A Madame Aline Lepelletier,

Merci de m'avoir aidée à la diffusion de mes questionnaires en les proposant au service de rétrocession de la pharmacie du CHU.

A Madame Nathalie Barreau,

Merci d'avoir accepté de diffuser mes questionnaires au sein de l'association « Vaincre la Mucoviscidose ». Merci également pour l'enthousiasme dont vous avez fait preuve lors de notre échange téléphonique.

A tous les patients ayant répondu aux questionnaires,

Merci d'avoir pris le temps de participer à cette étude. Merci pour vos retours, vos remarques pertinentes et votre confiance.

A Madame Sylvia Dedron-Vicca et à toute l'équipe de la pharmacie Dedron,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine pour mes différents stages et plusieurs étés en tant qu'étudiante. Merci pour votre confiance, vos précieux conseils et la qualité de votre formation. Vous m'avez totalement intégrée à votre équipe, dans laquelle règne une ambiance exceptionnelle. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

A ma binôme Léa,

Merci pour ta bonne humeur perpétuelle qui a fait, de tous ces TP, de très bons moments.

A Elo, Nath et Soizic,

Merci pour votre soutien et votre amitié précieuse depuis la deuxième année de pharma. Merci pour tous ces bons moments passés à la fac et en dehors. Avec vous, même les révisions à la BU restent de bons souvenirs.

A Johanna et Arthur,

Merci de m'avoir si bien accueillie au sein de votre binôme pour ces deux dernières années d'étude. Merci pour ces moments de révisions partagés et pour les nombreuses soirées. Merci pour nos encouragements mutuels à l'élaboration de nos thèses respectives. Vous seuls pouvez mesurer le poids de la question « Alors, ta thèse ? ».

A Léa,

Merci pour ces dix années d'amitié, pour ces vacances à Liverpool entre deux années d'étude et pour tes encouragements.

A ma sœur Marion,

Merci pour ta relecture attentive de ma thèse. Merci pour ton aide précieuse dans mes révisions, tes petites chansons m'ont bien aidée (ce qui t'a valu de retenir de nombreux noms de médicaments...).

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille depuis mes plus jeunes années. Vous avez toujours tout fait pour me permettre de réaliser les études et le métier de mon choix. Merci pour votre aide logistique lors de ces nombreuses années d'étude, votre patience et votre écoute. Merci Maman d'avoir relu ma thèse.

A David,

Merci pour ton aide précieuse à la réalisation de cette thèse, notamment pour Kibana et toutes tes compétences informatiques. Merci pour ton soutien, ta bienveillance et ton humour légendaire qui m'ont permis de mener à bien mes études (et l'élaboration laborieuse de cette thèse). Merci d'être présent à mes côtés depuis toutes ces années.

Table des matières

Table des matières	4
Liste des abréviations	7
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Introduction.....	10
I. La mucoviscidose.....	11
A. Epidémiologie.....	11
1. Dans le monde.....	11
2. En France	11
B. Génétique.....	12
1. Le gène et la protéine CFTR.....	12
2. Les différentes mutations (7) (9) (13) (14)	14
3. Implication dans le choix des traitements.....	16
C. Diagnostic	16
1. Dépistage néonatal.....	16
2. Diagnostic prénatal.....	17
D. Manifestations cliniques	18
1. Manifestations respiratoires	19
a) Physiopathologie	19
b) Colonisation microbienne	21
c) Complications respiratoires (21) (22) (27).....	22
2. Manifestations digestives.....	24
a) Atteinte pancréatique	24
b) Atteinte hépatobiliaire (31) (32).....	25
c) Atteinte intestinale.....	26
d) Conséquences nutritionnelles	26
3. Autres manifestations	27
a) Reflux gastro-œsophagien.....	27
b) Atteinte ORL	27
c) Atteinte ostéo-articulaire	27
d) Atteinte génitale.....	28
E. Traitements actuels	29

1.	Prise en charge respiratoire	29
a)	Kinésithérapie (39) (40) (41).....	29
b)	Traitements mucolytiques.....	30
c)	Traitements anti-infectieux.....	31
d)	Traitements anti-inflammatoires	37
e)	Vaccination.....	38
2.	Prise en charge digestive.....	38
a)	Traitement des troubles pancréatiques	38
b)	Traitement des troubles hépatiques	40
c)	Traitement des troubles intestinaux	41
d)	Prise en charge nutritionnelle (61) (62) (64)	42
3.	Thérapeutiques visant le gène ou la protéine CFTR.....	43
a)	Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) : correcteur et potentialisateur du gène CFTR	44
b)	Kalydeco® (ivacaftor) : potentiateur sélectif de la protéine CFTR	47
c)	Association Tezacaftor/Ivacaftor : vers une commercialisation en France.....	50
d)	Les trithérapies : des résultats encourageants.....	51
F.	La greffe.....	51
G.	L'éducation thérapeutique du patient	52
II.	Retour d'expérience des patients à propos des nouveaux traitements de la mucoviscidose.....	55
A.	Introduction.....	55
B.	Objectifs.....	55
C.	Matériel et méthodes.....	56
1.	Matériel	56
2.	Durée de l'enquête et participation.....	56
3.	Méthodes	57
D.	Résultats	58
1.	Réponses globales	58
2.	Réponses spécifiques à certains traitements.....	70
a)	Orkambi	70
b)	Kalydeco	71
E.	Discussion	71
1.	Résultats bruts.....	71
2.	Résultats spécifiques en fonction des traitements	72
a)	Orkambi	72

b) Tobi Podhaler	75
3. Limites	76
4. Perspectives.....	77
Conclusion	78
Bibliographie.....	79
Annexes	84

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CRCM : Centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose

ETP : Education thérapeutique du patient

FDA : Food and drugs administration

GETHEM : Groupe d'éducation thérapeutique et mucoviscidose

GGT : Gammaglutamyl tansférase

HAS : Haute autorité de santé

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

IV : Voie intra-veineuse

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

PAL : Phosphatases alcalines

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SOID : Syndrome d'obstruction intestinale distal

SSH : Solution saline hypertonique

TIR : Trypsine immunoréactive

TP : Taux de prothrombine

UI ou U : Unité internationale

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Liste des tableaux

Tableau I : Antibiotiques utilisés dans le traitement des exacerbations (41) (58) (59)	36
Tableau II : Posologies et présentation conseillées en enzymes pancréatiques en fonction de l'âge du patient (31) (47)	39
Tableau III : Posologies recommandées en vitamines liposolubles (31) (47).....	40
Tableau IV : Compétences des parents d'enfants dépistés (88)	53
Tableau V : Compétences et objectifs d'apprentissage sur le thème "Respiratoire" selon le parcours scolaire (88)	54
Tableau VI : Niveau de compréhension du mode d'action des différents médicaments par les patients	60
Tableau VII : Données chiffrées à propos du ressenti des patients concernant la prise de leur traitement	66
Tableau VIII : Caractérisation des réponses obtenues à la question concernant le savoir expérientiel	70
Tableau IX : Exemples de réponses recueillies à la question concernant le savoir expérientiel, pour Orkambi	70
Tableau X : Exemples de réponses recueillies à la question concernant le savoir expérientiel, pour Tobi Podhaler	70

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose par département (6)	11
Figure 2 : Evolution du nombre de patients depuis 1992 (6).....	12
Figure 3 : Conséquences de la mutation de la protéine CFTR (12)	13
Figure 4 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR (7)	15
Figure 5 : Manifestations cliniques de la mucoviscidose (22).....	18
Figure 6 : Physiopathologie de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose (22).....	20
Figure 7 : Evolution de la colonisation bactérienne d'un patient atteint de mucoviscidose au cours de sa vie (24)	21
Figure 8 : Prévalence des micro-organismes respiratoires, 1989-2015 (22).....	22
Figure 9 : Mode d'administration de Colobreathe (49).....	33
Figure 10 : Mode d'administration de Tobi Podhaler (49)	35
Figure 11 : Conditionnement d'Orkambi (67)	45
Figure 12 : Kalydeco 50mg - Granulés en sachet (72).....	48
Figure 13 : Kalydeco 150mg - Comprimés pelliculés (73).....	48
Figure 14 : Pyramide des âges et répartition des sexes des patients ayant répondu aux questionnaires	59
Figure 15 : Répartition des réponses obtenues pour les différents médicaments et leur lieu de collecte	59
Figure 16 : Ancienneté de prise du traitement	59
Figure 17 : Réaction des patients face à un oubli du médicament 2 heures après l'heure de prise habituelle.....	61
Figure 18 : Patients constatant des effets indésirables dus à leur traitement	61
Figure 19 : Appréciation des informations données à l'initiation du traitement.....	62
Figure 20 : Sources des informations communiquées à l'initiation du traitement.....	62
Figure 21 : Proportion de patients ayant des questions ou appréhensions au moment de l'initiation de leur traitement	63
Figure 22 : Causes des appréhensions à l'initiation du traitement.....	63
Figure 23 : Appréciation de la qualité des informations reçues par les patients.....	64
Figure 24 : Besoins des patients en informations supplémentaires	65
Figure 25 : Proportion de patients ayant adapté la prise de leur médicament	65
Figure 26 : Ressenti des patients concernant la prise de leur médicament	66
Figure 27 : Sentiment d'utilité et d'efficacité du traitement	67
Figure 28 : Fréquence de l'oubli du traitement.....	68
Figure 29 : Difficultés de rappel de la prise du traitement	68
Figure 30 : Raisons entraînant un oubli du traitement de la part du patient	69

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique multifactorielle identifiée et traitée en France depuis les années 1960. Au moment de la caractérisation de la maladie, l'espérance de vie des enfants en étant atteint était d'environ 5 ans. De multiples recherches ont permis en 1989 d'identifier le gène responsable de cette maladie.

Il existe cependant de nombreuses mutations différentes du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), entraînant la production de protéines CFTR anormales à différents niveaux.

Le traitement de cette maladie est essentiellement symptomatique, le but étant d'obtenir pour ces patients le meilleur niveau de qualité de vie possible. Depuis 1960, de nombreux traitements ont été expérimentés, permettant d'obtenir une augmentation importante de l'espérance de vie, de 5 ans à environ 40 ans actuellement. Toutefois, l'idée de traiter directement le problème à sa cause germe depuis la découverte du gène responsable. C'est ainsi qu'en 2015 sont apparus sur le marché les premiers traitements ciblant directement la protéine CFTR anormale : les correcteurs et potentialisateurs de CFTR, lumacaftor et ivacaftor.

L'arrivée sur le marché de ces nouveaux médicaments est une avancée majeure pour la prise en charge de la mucoviscidose, d'autant plus que les premières études ont montré une réelle amélioration de la qualité de vie pour ces patients.

L'objectif de ce travail est d'étudier le retour d'expérience de patients traités par Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) et Kalydeco (ivacaftor), au travers de différents paramètres comme la qualité des informations reçues, le sentiment d'utilité et d'efficacité du traitement ou encore l'observance des patients. Nous avons également inclus dans cette étude deux autres médicaments antibiotiques innovants par leur technique d'administration : Colobreathe (colistiméthate de sodium) et Tobi Podhaler (tobramycine).

Le but de cette étude est d'explorer le savoir expérientiel des patients à propos de leur traitement, afin d'enrichir les connaissances des professionnels de santé relatives à ces nouveaux traitements et améliorer encore la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

I. La mucoviscidose

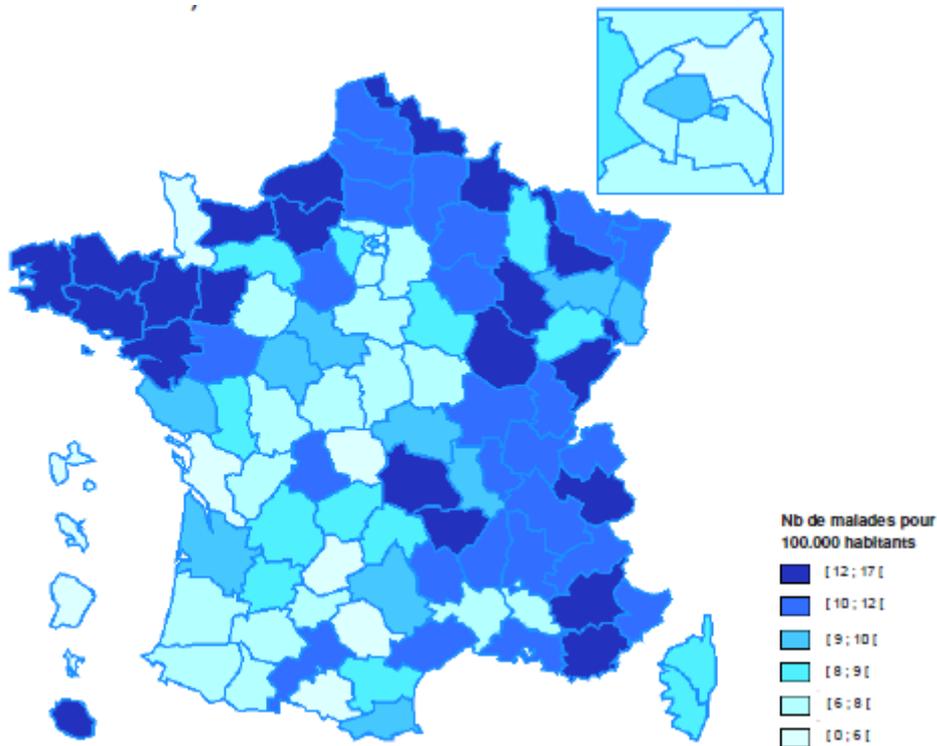
A. Epidémiologie

1. Dans le monde

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population caucasienne (1). Elle affecte environ 75 000 individus dans le monde ; 90% de ces individus étant d'origine caucasienne (2) (3). Dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, son incidence est d'une naissance sur 2500. Très peu de cas sont présents en Afrique et en Asie (4).

2. En France

Chaque année, environ 200 enfants naissent porteurs de mutations responsables de la mucoviscidose, soit une incidence d'environ 1 naissance sur 4500, avec de fortes disparités régionales. Ainsi, la maladie concerne 1 enfant sur 3000 en Bretagne contre 1 enfant sur 7000 à 8000 en Languedoc-Roussillon (5).



En 2017, le Registre Français de la mucoviscidose a recensé 7114 patients dont 55,9% d'adultes. En effet, depuis 2013, on observe que la proportion de patients adultes est plus importante que celle des enfants (6). Cela est dû à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, qui a permis une diminution de la mortalité pédiatrique ainsi qu'une augmentation de la longévité des patients adultes (1). L'espérance de vie de ces patients s'est donc allongée, passant de 5 ans dans les années 1970 à 35-40 ans en 2014 (7).

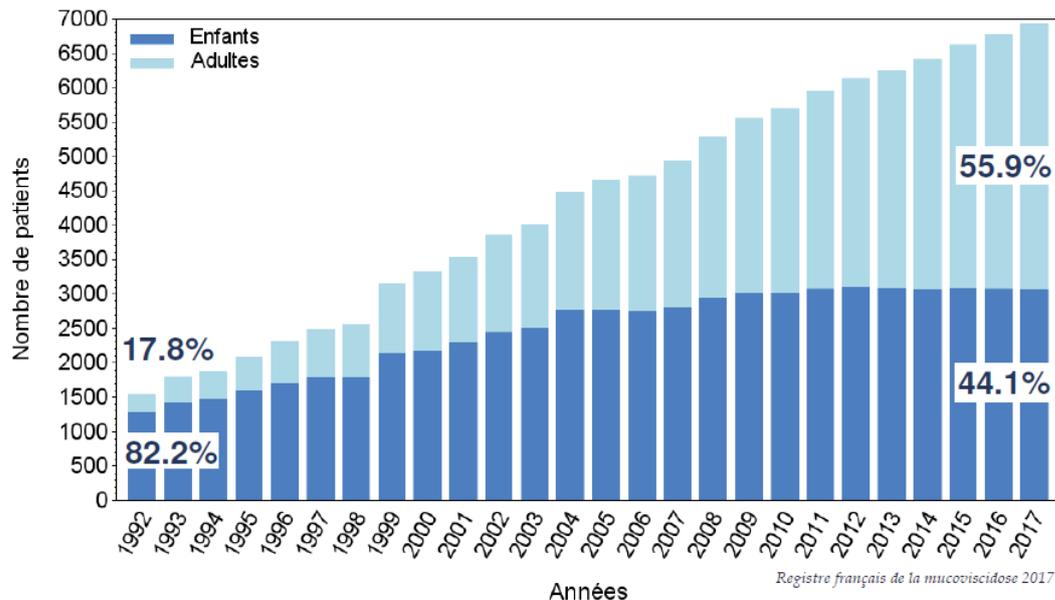


Figure 2 : Evolution du nombre de patients depuis 1992 (6)

B. Génétique

1. Le gène et la protéine CFTR

La mucoviscidose est une maladie monogénique qui se transmet selon un mode autosomique récessif (8). Pour être atteint, un enfant devra être porteur de 2 mutations, l'une transmise par sa mère et l'autre par son père (9).

Cette maladie est due à la mutation du gène CFTR, situé sur le bras long du chromosome 7 (position 7q31.2) (7). Plus de 2000 mutations ont été identifiées au niveau du gène CFTR, la plus fréquente étant la mutation $\Delta F508$, qui correspond à la délétion de la phénylalanine en position 508 (10). Ces différentes mutations aboutissent à la production d'une protéine CFTR défectueuse.

La protéine CFTR permet le transport de divers types de substrats, en l'occurrence une sortie d'ions Cl^- accompagnée d'un flux passif d'eau (8).

Elle est exprimée au niveau de la membrane apicale de nombreux types de cellules épithéliales et représente une voie majeure de sécrétions anioniques au niveau respiratoire, dans les intestins, le pancréas exocrine et le foie (11).

Lorsque cette protéine est défectueuse, le transport d'ions chlorure n'est plus assuré correctement. On observe donc une rétention des ions Cl^- dans la cellule ce qui empêche également la sortie d'eau. Ce phénomène entraîne alors une déshydratation des sécrétions et du mucus au niveau du pôle apical des cellules épithéliales. Cette déshydratation est en grande partie responsable des phénomènes obstructifs observés dans la mucoviscidose (8).

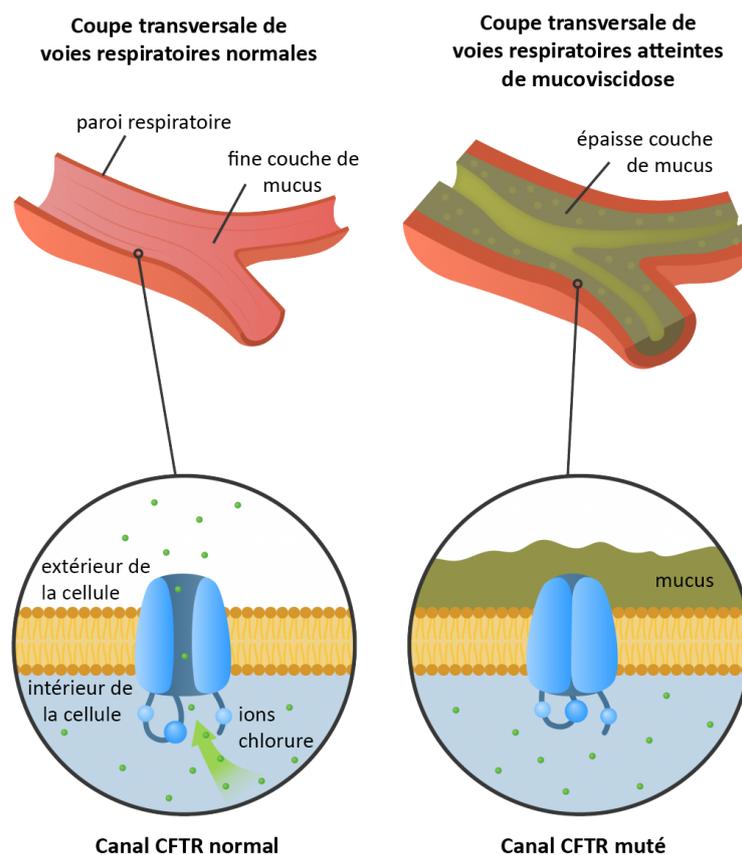


Figure 3 : Conséquences de la mutation de la protéine CFTR (12)

2. Les différentes mutations (7) (9) (13) (14)

A ce jour, plus de 2000 mutations ont été identifiées. 5 grandes classes ont été créées selon leurs conséquences sur la fonction CFTR.

Les mutations de **classe I** entraînent une absence totale ou partielle de production de protéine CFTR fonctionnelle.

Les mutations de **classe II** conduisent à la production d'une protéine mal repliée. Elle sera alors reconnue comme anormale et dégradée dans le protéasome. La mutation $\Delta F508$, qui est la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de mucoviscidose, est une mutation de classe II.

Les mutations de **classe III** perturbent la régulation du canal. En effet, la protéine est correctement incorporée à la membrane mais aucun ion chlorure ne peut circuler dans le canal.

Les mutations de **classe IV** provoquent une diminution de la conductance ionique à travers le canal.

Les mutations de **classe V** entraînent une réduction de la production de protéines fonctionnelles.

On considère que les mutations de classe I, II et III sont des mutations sévères, tandis que les mutations de classe IV et V sont dites peu sévères. Cela aurait un impact sur l'espérance de vie des patients, qui serait de 50 ans environ pour ceux ayant une forme peu sévère, contre 30 ans seulement pour les patients ayant une forme sévère (ce qui concerne la majorité des patients atteints de mucoviscidose, puisque la mutation $\Delta F508$ est une mutation de classe II.)

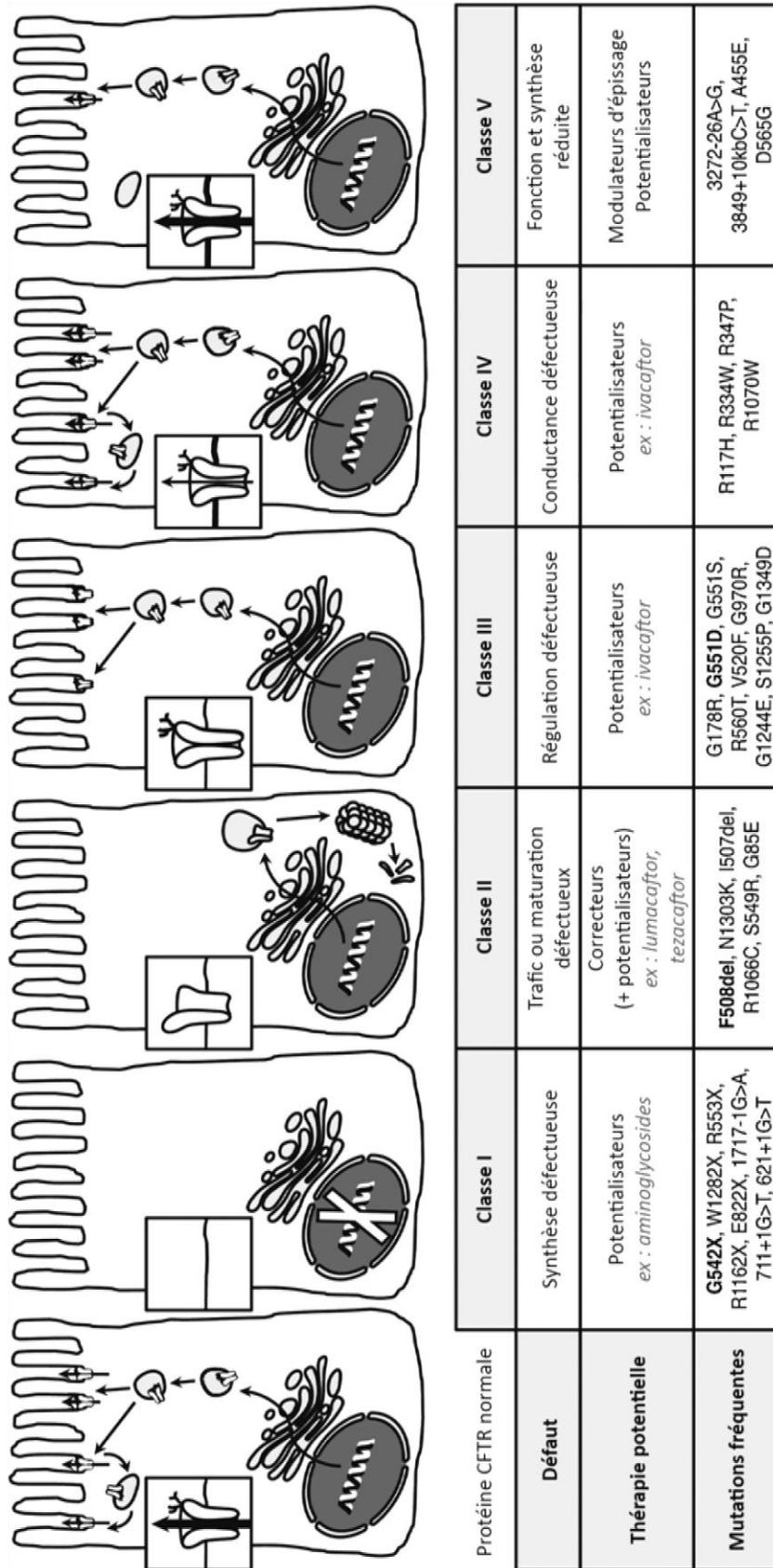


Figure 4 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR (7)

En termes de répartition des mutations, une étude à l'échelle européenne a montré que 87,2% des patients sont porteurs d'au moins une mutation de classe II. La fréquence de la mutation $\Delta F508$ est largement supérieure à toutes les autres mutations de classe II. 16,4% des patients sont porteurs d'au moins une mutation de classe I. Les patients porteurs d'une mutation de classe III, IV et V sont bien moins fréquents (14).

3. Implication dans le choix des traitements

L'étude de la répartition des mutations est importante car elle permet le développement de nouvelles thérapies spécifiques aux classes de mutations CFTR. Le but ultime est de développer des traitements pour toutes les catégories de mutations (14).

Les stratégies thérapeutiques actuelles impliquent deux types de mécanismes :

- les **potentialisateurs**, qui augmentent la probabilité d'ouverture du canal et par conséquent le flux d'ions transportés à travers ce canal.
- les **correcteurs**, qui permettent à la protéine mal repliée d'être acheminée à la membrane plasmique.

La combinaison de ces deux modes d'action peut également optimiser l'efficacité du traitement. En effet, les mutations peuvent engendrer plusieurs types de dysfonctionnements. Par exemple, la mutation $\Delta F508$ peut entraîner, en plus de l'anomalie de repliement, un défaut de déclenchement. Par conséquent, les potentialisateurs pourraient renforcer l'effet des correcteurs (7).

C. Diagnostic

1. Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal propose à tous les nouveaux nés d'un pays la détection d'une ou plusieurs affections, le plus souvent héréditaires, dans le but d'assurer une prévention secondaire (15). Le test de Guthrie, proposé en France depuis 1972, permet le dépistage de maladies rares et graves, sans signes cliniques extérieurs visibles à la naissance, à savoir la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la

drépanocytose. Ce dépistage est réalisé par prélèvement de sang au talon du nouveau-né, à 3 jours de vie (16).

Le dépistage de la mucoviscidose a été ajouté systématiquement au test de Guthrie en 2002. Il repose sur le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) sur un échantillon de sang séché. Si ce dosage est supérieur à la valeur seuil de 65µg/L, on recherchera sur ce même échantillon les mutations les plus fréquentes du gène CFTR. Lorsque 2 mutations sont identifiées, le nouveau-né est convoqué au centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) pour réaliser un test à la sueur, permettant de confirmer le diagnostic de la maladie (17).

Le dépistage néonatal permet une prise en charge rapide et précoce avant même l'apparition de signes cliniques chez le nouveau-né en mettant en place un traitement précoce des atteintes pulmonaires et pancréatiques, ce qui assurera un meilleur pronostic chez l'enfant (18).

Toutefois, ce test de dépistage ne peut en aucun cas établir le diagnostic formel de la maladie. Celui-ci devra toujours être complété par un test à la sueur positif, c'est-à-dire une concentration d'ions chlorure de la sueur de l'enfant > 60mmol/L (19).

2. Diagnostic prénatal

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, il est possible de proposer un diagnostic prénatal aux couples à risque, à savoir les parents hétérozygotes qui se savent porteur d'une mutation sur le gène CFTR ou aux parents ayant un enfant atteint de mucoviscidose (20). Il consiste en l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal après biopsie des villosités choriales à 12 semaines d'aménorrhée. On recherchera alors des mutations préalablement identifiées chez les parents. Si les mutations sont inconnues, une amniocentèse sera réalisée à 18 semaines d'aménorrhée pour doser les isoenzymes de la phosphatase alcaline. Un dosage normal écartera le diagnostic de mucoviscidose.

Cependant, ces deux techniques sont invasives et peuvent entraîner un risque non négligeable de fausses couches (0,3 à 5%). Des chercheurs se sont donc intéressés aux cellules fœtales circulant dans le sang maternel. L'isolation de ces cellules est assez

complexe, étant donné leur très faible présence dans le sang maternel. Toutefois, une étude comparative a permis de démontrer que les résultats obtenus avec cette méthode concordent parfaitement avec les méthodes invasives (18).

D. Manifestations cliniques

La mucoviscidose est une maladie touchant principalement les épithéliums respiratoires et digestifs. Toutefois, du fait de la grande répartition du canal CFTR sur de nombreuses autres cellules, il existe de multiples manifestations et comorbidités de la maladie ; comme le montre la figure 5 (21).

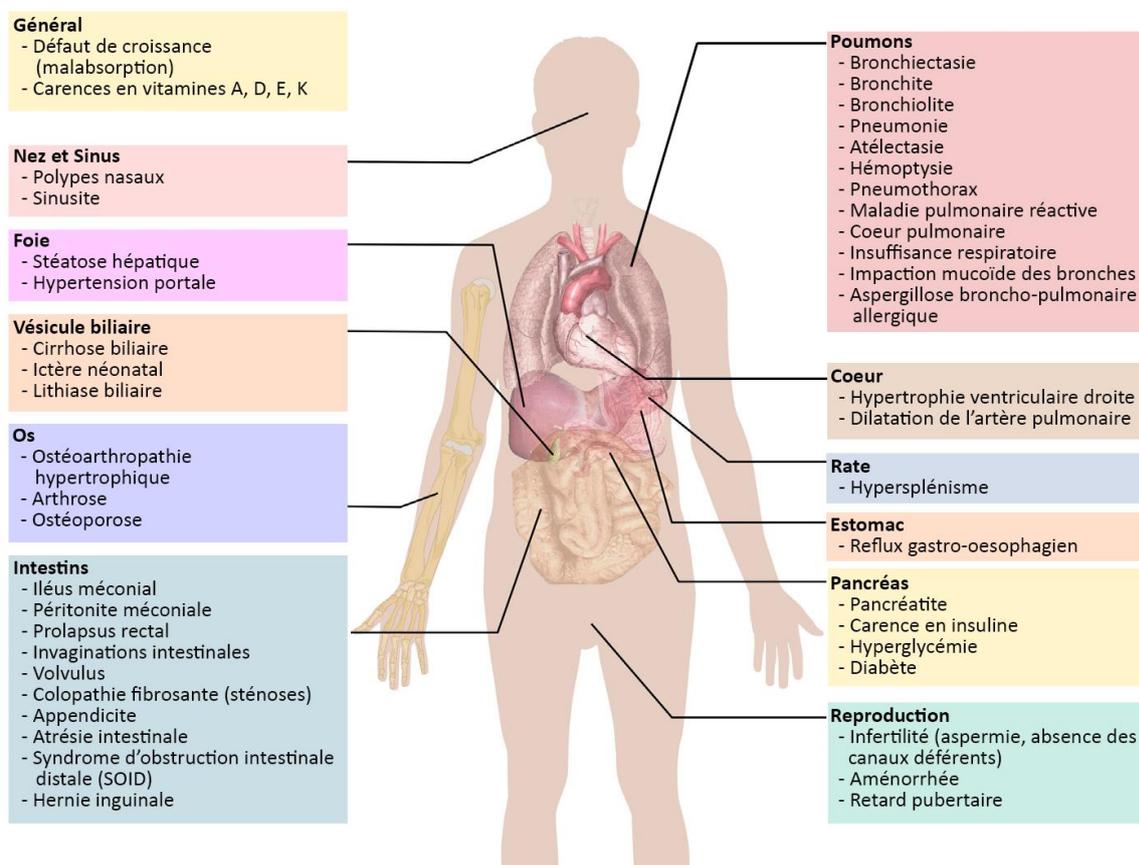


Figure 5 : Manifestations cliniques de la mucoviscidose (22)

1. Manifestations respiratoires

L'atteinte pulmonaire, caractérisée par une réponse inflammatoire anormale, représente l'un des facteurs de morbidité les plus importants ; entraînant une bronchiectasie et une insuffisance respiratoire (23).

a) *Physiopathologie*

Au niveau des cellules épithéliales pulmonaires, l'absence ou le dysfonctionnement des canaux CFTR est responsable d'un défaut de transport des ions chlorure, sodium et bicarbonate. En effet, les ions chlorures sont séquestrés au niveau des cellules épithéliales respiratoires, empêchant ainsi la sortie d'eau de ces cellules et entraînant une perte importante de sodium (24). Cela conduit à un épuisement du liquide de surface des cellules respiratoires, entraînant à son tour une clairance muco-ciliaire inefficace et une accumulation de mucus dans les voies respiratoires. Ces différents processus aboutissent au développement d'une obstruction bronchique (22).

Le mucus présent en abondance à la surface des cellules respiratoires est déshydraté, épais et visqueux, ce qui favorise la colonisation par des agents pathogènes (25). Les principales fonctions du mucus sont d'éliminer les agents pathogènes via l'escalator muco-ciliaire et de constituer une barrière contre les agressions endogènes ou exogènes. Chez un patient atteint de mucoviscidose, la clairance muco-ciliaire est compromise du fait d'un mucus trop visqueux (26).

La prolifération bactérienne est également majorée par l'altération des mécanismes de défenses antimicrobiennes à la surface de ces cellules (25). On citera par exemple un défaut d'oxygénation de la couche de mucus du fait de sa présence trop abondante. Cette hypoxie peut alors entraver les défenses antibactériennes de l'hôte. De plus, une diminution importante du pH de la couche de liquide et de mucus à la surface des voies respiratoires, du fait d'une diminution de la sécrétion de bicarbonates, entraîne l'inactivation de peptides anti-microbiens (26).

L'installation de ce phénomène infectieux favorise également le déclenchement et l'entretien d'un processus inflammatoire (25).

Le développement chronique de la bronchiectasie est irréversible. Ce cercle vicieux d'évolution de la maladie est résumé par la figure 6 (22).

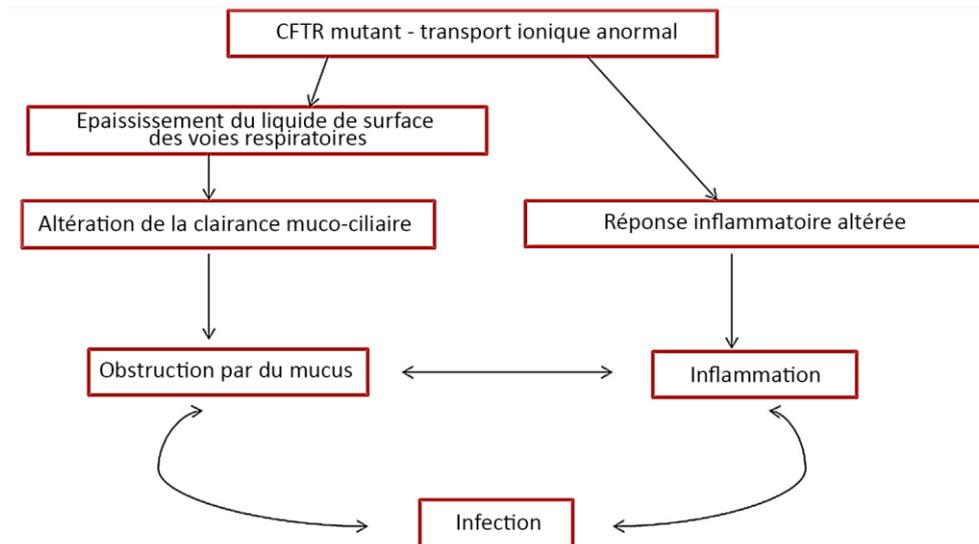


Figure 6 : Physiopathologie de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose (22)

Les poumons ne sont pas atteints à la naissance. Les symptômes et signes respiratoires s'installent progressivement durant la première année de vie, mais ne sont pas spécifiques.

On pourra observer chez l'enfant :

- une toux chronique
- des bronchites récidivantes, trainantes ; sifflantes chez le nourrisson
- des encombrements bronchiques

Avant l'âge de 6 ans, la surveillance de la fonction respiratoire reposera sur l'observation des signes cliniques, la surveillance microbiologique via la réalisation de lavages broncho-alvéolaires (LBA) et la surveillance radiographique. En effet, le scanner thoracique permet de détecter très précocement une atteinte bronchique. On pourra observer chez le nourrisson des distensions et épaississement des parois bronchiques (27) (28).

b) Colonisation microbienne

Les infections bronchiques chroniques telles que les bronchiolites, bronchites et bronchiectasies sont caractéristiques de l'affection pulmonaire liée à la mucoviscidose (22).

Bien que les poumons soient parfaitement normaux à la naissance, ces infections surviennent dès les premiers mois de vie. Le dépistage néonatal ainsi que le suivi régulier des examens de LBA permettent de repérer ces infections et de les éradiquer au plus vite (27).

Il existe une prédominance de l'infection par certaines bactéries en fonction de l'âge. Dans la petite enfance, *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment retrouvé, avec une prévalence maximale dans le groupe des 6-10 ans. *Haemophilus influenzae* est également très présent dès les premières années de vie. Ces deux germes sont associés à des colonisations microbiennes précoces, plutôt bénignes.

Puis, aux alentours de l'âge de 5 ans, vient la transition vers *Pseudomonas aeruginosa*, qui établit alors l'infection chronique. Elle ne cessera d'évoluer à l'âge adulte et sera associée à une augmentation significative de la morbi-mortalité (22) (24).

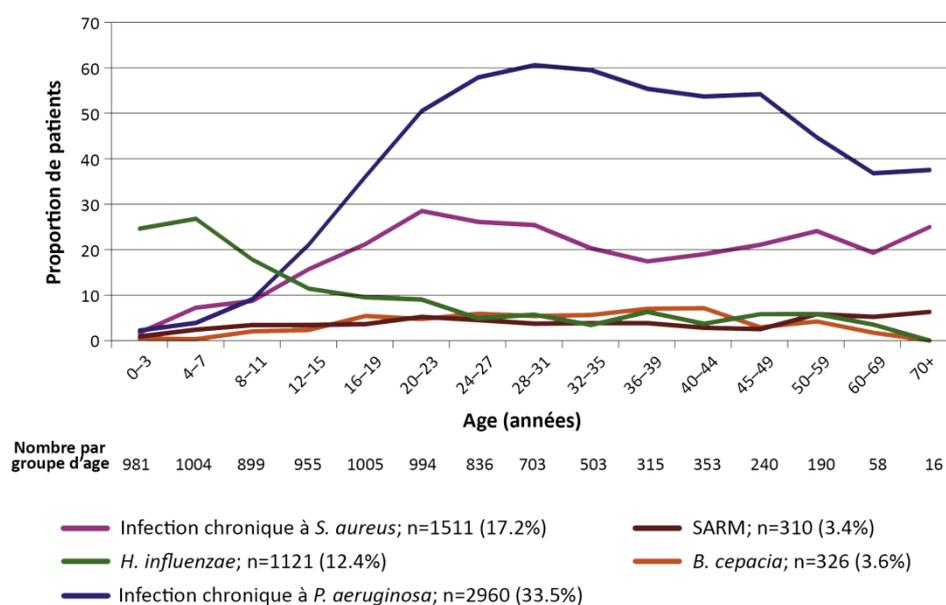


Figure 7 : Evolution de la colonisation bactérienne d'un patient atteint de mucoviscidose au cours de sa vie (24)

Ces dernières années, d'autres types de germes ont fait leur apparition chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, le complexe *Burkholderia cepacia* et des taux importants de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM).

Les infections virales et fongiques (à *Candida spp.* et *Aspergillus spp.*) sont également couramment identifiées chez ces patients (22).

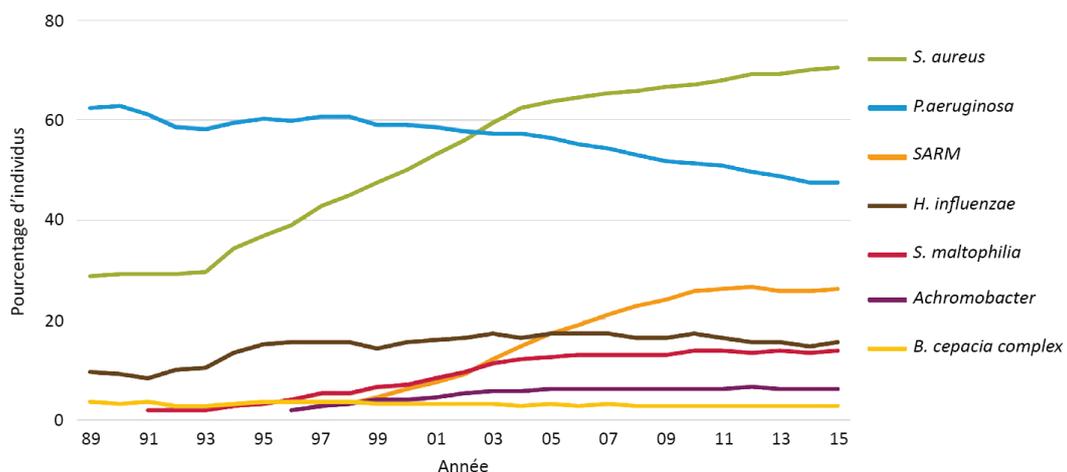


Figure 8 : Prévalence des micro-organismes respiratoires, 1989-2015 (22)

Au fur et à mesure des années, l'infection devient chronique. A l'âge adulte, la fonction respiratoire s'aggrave, ce qui conditionne en grande partie le pronostic. Comme chez l'enfant, on observera une toux avec des expectorations mucopurulentes. Les poussées de surinfection bronchique deviennent plus fréquentes et plus sévères, avec une altération de l'état général et une aggravation de la symptomatologie respiratoire, qui évolue alors vers l'insuffisance respiratoire (27).

c) Complications respiratoires (21) (22) (27)

En vieillissant, la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose s'altère à une vitesse variable, mais de manière inexorable. A mesure que la longévité augmente, on recense un nombre croissant de patients présentant des comorbidités complexes, nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire au sein de centres de soins spécialisés.

Parmi ces comorbidités, les complications respiratoires les plus fréquemment rencontrées sont exposées ci-dessous.

- **Hémoptysie**

4,1% des patients présenteront une hémoptysie massive au cours de leur vie. L'inflammation chronique des voies respiratoires est à l'origine de ce phénomène, entraînant l'affaiblissement des parois artérielles au niveau de la circulation bronchique et une hémorragie intermittente.

Généralement, les volumes sont mineurs et aucun traitement n'est nécessaire. Toutefois, des épisodes répétés ou des volumes plus importants peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

- **Pneumothorax**

Le pneumothorax spontané affecte 3,4% des patients atteints de mucoviscidose. L'inflammation des voies respiratoires et l'impaction du mucus entraînent un piégeage de l'air dans la cavité pleurale avec un risque de décollement de la plèvre. Le patient ressent alors une douleur pulmonaire importante et un essoufflement pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire. Le pneumothorax est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose.

- **Hypertension artérielle pulmonaire**

Cette complication importante touche 20 à 63% des patients. Elle se produit chez des patients présentant une atteinte pulmonaire avancée et une hypoxie.

La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chez un patient atteint de mucoviscidose est de mauvais pronostic et doit inciter à envisager une transplantation pulmonaire.

- **Insuffisance respiratoire**

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la diminution du VEMS et l'altération de la fonction pulmonaire conduisent le patient vers l'insuffisance respiratoire progressive. Elle peut se manifester par une hypoxémie plus ou moins associée à une hypercapnie. De plus,

les exacerbations pulmonaires et surinfections bronchiques peuvent précipiter la dégradation rapide de la fonction pulmonaire.

L'insuffisance respiratoire progressive constitue la principale cause de décès chez les patients atteints de mucoviscidose. La meilleure chance de survie pour ces patients reste la transplantation pulmonaire.

2. Manifestations digestives

L'atteinte digestive contribue également fortement à la morbidité de la maladie en potentialisant la gravité de l'atteinte respiratoire. En effet, elle est à l'origine de nombreuses comorbidités, du fait de la répartition de la protéine CFTR au niveau de nombreux épithéliums digestifs (29).

a) *Atteinte pancréatique*

L'atteinte pancréatique est particulièrement importante et caractérise, avec l'atteinte pulmonaire, la mucoviscidose. Le défaut de fonctionnalité de la protéine CFTR entraîne une obstruction des canaux pancréatiques, ce qui empêche la sécrétion des enzymes pancréatiques (29). Ainsi, 65% des nourrissons présentent une **insuffisance pancréatique exocrine** dès la naissance, et 15% le deviendront dans la première année de vie (30).

L'insuffisance pancréatique exocrine conduit à des phénomènes de malabsorption des lipides, glucides et protéines et sera responsable de carences en vitamines A, D, E, K, en fer et en oligoéléments.

Le diagnostic d'insuffisance pancréatique sera posé grâce à la mesure de la stéatorrhée, c'est-à-dire une quantité anormalement élevée de graisse dans les selles ; ainsi qu'à la mesure de l'élastase fécale (30).

Toutefois, la gravité de l'atteinte pancréatique sera variable en fonction du génotype du patient. 95 à 98% des individus porteurs des mutations des groupes I à III sont insuffisants pancréatiques. Les patients porteurs des mutations de classe IV et V seront, pour la quasi-totalité d'entre eux, dits suffisants pancréatiques (29).

Cependant, ces patients seront exposés à un risque de **pancréatite**. En effet, l'obstruction des canaux pancréatiques favorise une activation inappropriée des enzymes pancréatiques (31).

Enfin, l'atteinte pancréatique pourra également toucher la fonction endocrine et entraîner chez ces patients la survenue d'un **diabète**. La destruction progressive des îlots pancréatiques couplée à l'inflammation chronique, aux épisodes infectieux et à la corticothérapie fréquente chez ces patients entraîne une diminution de l'insulino-sécrétion et une insulino-résistance.

Le diabète survient de manière insidieuse, plutôt chez le jeune adulte. La surveillance de son apparition se fera de manière systématique dès l'âge de 10 ans par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) annuelle.

La prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose sera primordiale dans la stratégie thérapeutique du patient atteint de mucoviscidose. En effet, il représente un facteur de risque majeur de complications pulmonaires (30).

b) Atteinte hépatobiliaire (31) (32)

L'atteinte hépatique dans la mucoviscidose est relativement fréquente : 30 à 40% des enfants sont concernés. Chez 5 à 8% de ces patients, l'atteinte hépatique progressera vers une cirrhose multilobulaire, véritable facteur de gravité représentant la 3^{ème} cause de mortalité au cours de la mucoviscidose.

On pourra également observer chez ces patients une stéatose hépatique, une insuffisance hépatocellulaire ou encore une fibrose hépatique. Celle-ci évolue de manière silencieuse, les symptômes apparaissant généralement lorsque le patient a déjà atteint le stade de cirrhose. Il est donc important de dépister cette atteinte le plus précocement possible. C'est pourquoi un dépistage de l'atteinte hépatique sera réalisé une fois par an, chez tous les enfants atteints de mucoviscidose.

c) Atteinte intestinale

Les manifestations intestinales de la mucoviscidose passent généralement par un iléus méconial à la naissance et par la constipation ou le syndrome d'obstruction intestinale distal (SOID) chez l'enfant plus âgé et l'adulte (33).

L'**iléus méconial** représente souvent la première manifestation visible de la mucoviscidose à la naissance. Environ 20% des nouveau-nés en sont atteints.

La sécrétion anormale de bicarbonates et d'ions chlorures au niveau de la lumière du tube digestif du nouveau-né crée un environnement acide propice à l'épaississement et la déshydratation du méconium. Celui-ci ne pourra pas s'évacuer correctement et provoquera une obstruction de l'iléon terminal (34).

Le **syndrome d'obstruction intestinale distal** survient plus tardivement, en général aux alentours de 15 ans. Il correspond à une accumulation de matières fécales au niveau de l'iléon distal et du colon proximal ; accompagnée de douleurs abdominales intermittentes et/ou de nausées, vomissements, flatulences. La prévalence du SOID est d'environ 10 à 15% chez les patients atteints de mucoviscidose. Le SOID se distingue de la constipation par son mode de survenue plus aiguë (33).

Le principal risque de ces syndromes obstructifs est une prolifération bactérienne au niveau de l'intestin grêle (34).

d) Conséquences nutritionnelles

L'insuffisance pancréatique exocrine et les phénomènes de malabsorption qui en découlent imposent une surveillance critique de l'état nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose. De plus, les nombreuses comorbidités telles que les infections, l'encombrement bronchique, l'état inflammatoire permanent, les douleurs abdominales ou encore les problèmes de digestion ne favorisent pas l'optimisation nutritionnelle chez ces patients (31).

L'objectif est de maintenir un indice de masse corporelle (IMC) normal en fonction de l'âge. Pour cela, on instaurera une supplémentation en enzymes pancréatiques ainsi qu'en

vitamines liposolubles. On augmentera également les apports caloriques avec comme repère 110 à 120% de ceux de la population générale (24).

3. Autres manifestations

a) *Reflux gastro-œsophagien*

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est très fréquent puisqu'il affecte 80% des patients. Il est essentiellement dû à une relaxation inappropriée du sphincter œsophagien. La présence de RGO chez ces patients est associée à un déclin accru de la fonction respiratoire. Le traitement repose sur la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou la chirurgie anti-reflux (21) (31).

b) *Atteinte ORL*

Les atteintes sinusiennes sont extrêmement fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. 30 à 35% des patients présenteront un ou plusieurs épisodes de sinusite au cours de leur vie, objectivés par la présence d'une obstruction nasale, une rhinorrhée purulente ou encore des polypes naso-sinusiens. La prise en charge de cette affection des sinus sera primordiale car il s'agit d'une zone de surinfections bactériennes potentielles, notamment à *Pseudomonas aeruginosa*.

La prise en charge de ces affections reposera sur un drainage des sinus par des lavages des fosses nasales ou l'utilisation d'aérosols mucolytiques et la désobstruction via des corticoïdes et décongestionnants (35).

c) *Atteinte ostéo-articulaire*

L'insuffisance pancréatique, la sévérité de l'atteinte pulmonaire et la dénutrition sont également des facteurs de risque de troubles de la densité minérale osseuse. En effet, 38% des patients atteints de mucoviscidose présentent une ostéopénie et 23% d'entre eux souffrent d'ostéoporose (35).

De plus, les enfants peuvent également présenter des troubles du métabolisme osseux, entraînant un déficit de croissance et un retard pubertaire (36).

Ainsi, dès l'âge de 8 ans, il sera recommandé de pratiquer une ostéodensitométrie tous les 1 à 5 ans en fonction des résultats. En cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose, la prise en charge repose sur l'optimisation du statut nutritionnel, la supplémentation en calcium et vitamine D et le maintien d'une activité physique permettant un renforcement musculaire (35).

d) Atteinte génitale

On observera un retard pubertaire chez les patients atteints de mucoviscidose dans les deux sexes (37).

Chez les femmes, ce retard est objectivé par des troubles de l'ovulation et un âge moyen des premières règles aux alentours de 14,5 ans, contre 13 ans dans la population générale. Les altérations de la fonction du canal CFTR aboutissent à la formation d'une glaire cervicale épaisse et déshydratée, responsable d'infertilité.

Toutefois, les chances de grossesse chez ces femmes sont d'environ 50%, étant donné que l'anatomie de leur appareil reproducteur n'est pas altérée.

Chez les hommes, l'infertilité est beaucoup plus importante, touchant jusqu'à 98% des patients. La principale cause est l'absence congénitale bilatérale des canaux déférents. Cependant, il leur sera possible de concevoir un enfant en ayant recours à des techniques de prélèvement de sperme, étant donné que celui-ci est produit de façon normale ; l'obstacle se situant au moment de l'éjaculation (38).

D'une manière générale, les patients atteints de mucoviscidose devront être adressés à des équipes spécialisées dans les troubles de la fertilité, afin de discuter des différentes possibilités en matière de procréation médicalement assistée et de dépistage génétique (35).

E. Traitements actuels

Une fois le diagnostic posé, le patient et ses parents seront dirigés vers un centre de ressource et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) pour mettre en place un suivi et une prise en charge pluridisciplinaire (39).

Les objectifs de prise en charge des patients atteints de mucoviscidose sont multiples :

- mettre en place un dispositif d'éducation thérapeutique du patient et de ses parents
- assurer un état optimal de la fonction respiratoire et digestive, en prévenant les complications broncho-pulmonaires et en surveillant l'état nutritionnel
- réaliser des bilans réguliers pour dépister et prévenir les complications possibles de la maladie
- assurer une prise en charge psychologique
- améliorer la qualité de vie du patient

1. Prise en charge respiratoire

a) Kinésithérapie (39) (40) (41)

La kinésithérapie respiratoire a une place importante dans la prise en charge de la mucoviscidose. Son objectif est de réaliser un désencombrement bronchique pour assurer une meilleure ventilation alvéolaire et éviter les risques d'infection et d'inflammation.

Les différentes techniques employées par le kinésithérapeute auront pour but de mobiliser les sécrétions au plus profond de l'arbre bronchique, les déplacer et les évacuer.

La kinésithérapie respiratoire sera mise en place dès le diagnostic, même chez un patient asymptomatique. Le nourrisson n'étant pas capable d'expectorer seul, les manœuvres de mobilisation de l'arbre bronchiques seront indispensables. On apprendra au jeune patient à tousser pour expectorer de manière efficace ses sécrétions.

Les séances de kinésithérapie respiratoire seront instaurées à intervalle régulier, plusieurs fois par semaine chez le nourrisson puis quotidiennement chez le jeune enfant. Ces séances pourront être pluriquotidiennes en cas d'exacerbations bronchiques.

b) Traitements mucolytiques

L'une des principales conséquences des mutations de la protéine CFTR est l'accumulation d'un mucus épais et visqueux au niveau des cellules épithéliales respiratoires, responsable de phénomènes inflammatoires et infectieux. On cherchera donc dans un premier temps à améliorer la clairance de ce mucus. Pour cela, deux thérapeutiques complémentaires seront mises en place (42) :

- Sérum salé hypertonique

Il s'agit d'une solution saline hypertonique (NaCl à 7%) administrée en aérosol, à raison de 2 nébulisations par jour. Cette solution possède une pression osmotique supérieure à celle d'une solution isotonique de NaCl (0,9%). Son inhalation améliore de manière significative la clairance muco-ciliaire en permettant une modification de la viscosité des sécrétions et une augmentation de leur hydratation au niveau des voies respiratoires (42).

L'administration de sérum salé hypertonique (SSH) aura pour conséquence l'induction d'une toux, favorable à l'expectoration des sécrétions, mais pouvant être perçue comme un effet indésirable par certains patients. La nébulisation de SSH pourra être réalisée conjointement à la nébulisation de bronchodilatateurs tels que le salbutamol à 2,5 ou 5mg/2,5mL (43).

- Dornase alpha

La dornase alpha est une solution hautement purifiée de désoxyribonucléase humaine recombinante. Sa place dans l'arsenal thérapeutique de la mucoviscidose résulte de la réaction inflammatoire provoquée par l'accumulation de mucus au sein des voies respiratoires. En effet, la présence de mucus constitue un milieu favorable au développement d'une infection chronique. La colonisation bactérienne du mucus attire une concentration importante de polynucléaires neutrophiles qui, une fois leur tâche accomplie, libèrent de l'acide désoxyribonucléique (ADN) au niveau des voies respiratoires. Cependant, cet ADN rend les expectorations plus épaisses et tenaces. Le rôle de la dornase alpha est de digérer cet ADN libéré par les neutrophiles et de favoriser ainsi l'élimination des sécrétions, en améliorant leur fluidité (44).

Ce médicament se présente sous forme de solution pour inhalation par nébulisation, à raison d'une nébulisation par jour. Cette posologie peut être augmentée à deux nébulisations par jour chez les patients âgés de plus de 21 ans.

Contrairement au SSH, la dornase alpha ne doit pas être mélangée à d'autres produits au moment de sa nébulisation (45).

c) Traitements anti-infectieux

(1) Antibiotiques inhalés

Les trois principaux médicaments antibactériens actuellement utilisés en France par inhalation sont l'aztréonam, le colistiméthate de sodium et la tobramycine. Ces trois traitements sont tous indiqués en traitement d'entretien des infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (46).

Le mode d'administration privilégié pour les traitements inhalés est, jusqu'ici, la nébulisation. En effet, cette technique permet d'apporter une grande quantité de médicament au niveau des poumons. Toutefois, cette technique a comme inconvénient principal une durée non négligeable de préparation, de prise du médicament et de désinfection du matériel. Etant donné que les nébulisations doivent être répétées plusieurs fois dans la journée, la prise d'un unique traitement par cette voie d'administration peut mobiliser le patient pendant plus d'une heure par jour (47).

C'est pourquoi, depuis 2012 sont apparus sur le marché des inhalateurs de poudre sèche pour le colistiméthate de sodium et la tobramycine. L'antibiotique est contenu sous forme de poudre au sein d'une gélule transparente, ce qui permet de visualiser la prise effective du médicament. Ce mode d'administration permet un gain de temps important pour le patient étant donné qu'il n'a pas besoin de désinfecter le dispositif. De plus, celui-ci est plus hygiénique car renouvelé tous les mois, voire toutes les semaines en fonction du médicament (46).

- **Aztréonam (45) (46)**

L'aztréonam lysine est un antibiotique présenté sous forme de poudre à 75mg et de solvant pour inhalation par nébuliseur. Il est indiqué dans le traitement des infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. L'aztréonam est un antibiotique de la classe des β -lactamines, qui agit en se liant aux protéines de liaison de la pénicilline, perturbant ainsi l'organisation de la paroi bactérienne.

La posologie recommandée est l'inhalation par nébulisation de 75mg d'aztréonam trois fois par jour, pendant 28 jours consécutifs. Une pause de 28 jours est ensuite respectée avant d'entamer un nouveau cycle de 28 jours. L'administration d'aztréonam devra être précédée d'une inhalation de bronchodilatateur de courte durée d'action de type salbutamol ou de longue durée d'action de type salmétérol, 4 à 12 heures avant la prise d'aztréonam. En cas d'association avec un mucolytique, les différents traitements inhalés seront pris dans l'ordre suivant :

- bronchodilatateur
- mucolytique
- aztréonam

Les principaux effets indésirables observés avec l'aztréonam sont l'apparition d'une toux, d'une congestion nasale, une gêne thoracique et une rhinorrhée ; comme avec la plupart des traitements inhalés.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'aztréonam en termes d'amélioration du VEMS et de la qualité de vie des patients.

- **Colistiméthate de sodium (45) (46) (48)**

Colobreathe est un antibiotique sous forme de poudre sèche apparu sur le marché en 2012 dans le but de proposer une alternative plus pratique aux inhalations par nébulisation de colimycine. Il est indiqué dans le traitement d'entretien de la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Le colistiméthate de sodium est un antibiotique de la famille des polymyxines, qui agit en endommageant la membrane des bactéries.

Colobreathe se présente sous forme d'une poudre sèche de couleur blanche contenue dans des gélules transparentes, à administrer au moyen de l'inhalateur Turbospin. Une boîte contient 56 gélules conditionnées en plaquettes de 8 et 1 inhalateur. Le prix d'un mois de traitement est de 942,55€.

La posologie de colistiméthate de sodium est d'une gélule à inhaler deux fois par jour. Il est important de respecter un intervalle de 12 heures entre deux inhalations. En cas d'oubli, il ne faudra pas prendre la dose oubliée immédiatement mais plutôt attendre la prise suivante.

Les gélules de Colobreathe doivent impérativement être prises à l'aide du dispositif d'inhalation Turbospin. La première prise devra être réalisée sous contrôle médical, après démonstration au patient de la part du professionnel de santé. La technique de prise de ce médicament est détaillée ci-dessous :

1. Retirer le capuchon en tirant doucement

2. Dévisser l'embout buccal, ce qui expose la chambre de l'inhalateur

3. Sortir une gélule de la plaquette, elle doit être utilisée immédiatement

4. Insérer la gélule dans la chambre, en plaçant l'extrémité la plus grande devant.

5. Replacer l'embout buccal en le revissant

6.1 Fixer la gélule : pousser doucement le piston jusqu'à la ligne visible et jusqu'à ressentir une résistance : la gélule est prête à être percée.

6.2 Percer la gélule : Continuer à pousser le piston aussi loin que possible puis le relâcher. La gélule est percée et le contenu peut être inhalé. Ne pas percer la gélule plus d'une fois.

7.1 Expirer lentement et placer l'embout buccal entre les lèvres et les dents.

7.2 Inspirer ensuite lentement et profondément par la bouche à une vitesse suffisante pour entendre la gélule tourner.

7.3 Retirer l'inhalateur de votre bouche et retenir votre respiration pendant environ 10 secondes. Vérifier si la gélule est vide en dévissant l'embout buccal. Procéder à nouveau aux étapes 7.1 /7.2 si ce n'est pas le cas.

7.4 Se rincer la bouche avec de l'eau.

7.5 Lorsque la gélule est vide, dévisser l'embout buccal, puis retirer la gélule vide.

Figure 9 : Mode d'administration de Colobreathe (49)

Après utilisation, le dispositif Turbospin doit être nettoyé avec un mouchoir ou un coton-tige, sans utiliser d'eau. En cas d'administration de plusieurs traitements par voie inhalée, l'ordre à respecter est le suivant :

- bronchodilatateurs
- kinésithérapie respiratoire
- autres médicaments inhalés
- Colobreathe

Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont l'apparition d'une toux ou d'un brochospasme. Ceux-ci peuvent être atténués par la prise d'un bronchodilatateur avant l'inhalation de Colobreathe. Les autres effets secondaires rapportés sont une dysgueusie, une irritation de la gorge, une respiration sifflante, une gêne dans la poitrine, des troubles de l'équilibre, des maux de tête et des acouphènes.

On conseillera aux patients de se rincer la bouche à l'eau après l'administration de Colobreathe afin d'éviter le risque d'une infection buccale et pour masquer le goût désagréable du médicament.

- **Tobramycine** (45) (46) (50) (51)

Tobi Podhaler est un antibiotique disponible sur le marché depuis 2011, administré sous forme de poudre sèche dans le but de proposer une alternative aux inhalations par nébulisation de Tobi®. Il est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides, qui agit en bloquant la synthèse des protéines, ce qui entraîne à terme la rupture de la paroi bactérienne.

Tobi Podhaler se présente sous forme d'une poudre sèche de couleur blanche contenue dans des gélules transparentes, à administrer au moyen de l'inhalateur Podhaler®. Une boîte mensuelle contient 224 gélules et 5 inhalateurs Podhaler (1 inhalateur par semaine de traitement et un inhalateur de rechange). Le prix d'un mois de traitement est de 2203,58€.

La posologie de Tobi Podhaler est de 4 gélules de 28mg à inhaler deux fois par jour, pendant un cycle de 28 jours. On respectera ensuite une pause de 28 jours avant le début d'un nouveau cycle de 28 jours de traitement. En cas d'oubli, la dose peut être prise si celui-ci est de moins de 6 heures. Si l'oubli est constaté plus de 6 heures après l'heure de prise habituelle, on attendra la prise suivante.

Les gélules de Tobi Podhaler doivent impérativement être administrées au moyen de l'inhalateur Podhaler. Chaque gélule doit être inhalée en deux manœuvres d'inspiration afin de s'assurer que toute la poudre a bien été administrée. La technique de prise de ce médicament est détaillée ci-dessous :

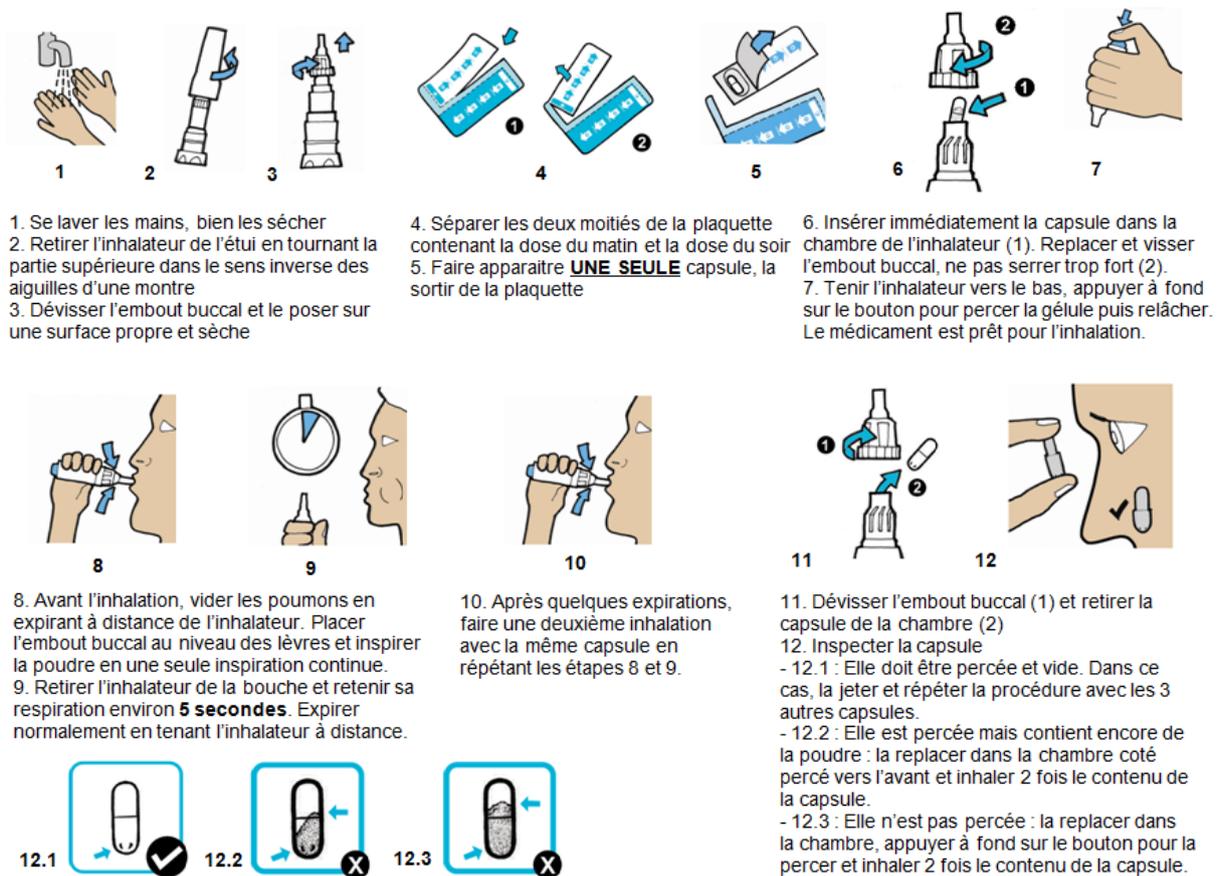


Figure 10 : Mode d'administration de Tobi Podhaler (49)

Après inhalation, le dispositif doit être nettoyé avec un mouchoir, sans utiliser d'eau. En cas d'administration de plusieurs traitements inhalés, Tobi Podhaler doit être pris en dernier.

Les effets indésirables de Tobi Podhaler les plus fréquemment rapportés sont l'apparition d'une toux, une dyspnée, une dysphonie. On observera également un risque d'hémoptysie et des douleurs oropharyngées. Les aminosides entraînant des troubles auditifs ou vestibulaires, les patients prédisposés devront effectuer un test d'audition avant le début du traitement. L'apparition d'acouphènes devra également être surveillée.

Plusieurs études ont montré que la tobramycine administrée sous forme de poudre sèche par inhalation améliore significativement le VEMS, réduit la densité des bactéries présentes dans les sécrétions bronchiques et diminue le nombre d'hospitalisations dues à des problèmes respiratoires. Enfin, une étude comparative entre Tobi administré sous forme de nébulisation et Tobi Podhaler administré sous forme de poudre sèche a démontré une amélioration du VEMS similaire entre les deux formes mais une réduction de la densité bactérienne supérieure avec l'utilisation de Tobi Podhaler. En revanche, Tobi Podhaler est associé à une survenue plus importante d'épisodes de toux.

(2) Antibiotiques systémiques

Au cours de l'évolution de la maladie, les patients atteints de mucoviscidose peuvent être infectés par différents pathogènes, et plus particulièrement des bactéries. Il n'existe aucune recommandation de traitement préventif de ces germes. Ainsi, lors d'une exacerbation avérée, l'infection sera traitée par des antibiotiques oraux dans un premier temps, puis par voie intra-veineuse (IV) en cas d'inefficacité de la voie orale (52) (53).

Germe	Antibiotiques		Durée de traitement
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline	1ère intention	Oxacilline ou Cloxacilline, associé à : Fucidine	14 jours, par voie orale
	En cas de résistance au traitement	Pénicilline ou Acide linézolique	6 jours par voie IV Puis 1 à 3 mois par voie orale
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM)	Pristinamycine Cotrimoxazole Rifampicine Vancomycine ou Teicoplanine		Voie IV
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilline-Acide clavulanique Céphalosporines		14 jours, par voie orale
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Primo- colonisation	Ciprofloxacine ou β -lactamine + Aminoside	14 à 21 jours per os ou 14 à 21 jours, en IV
	Exacerbation	β -lactamine + Aminoside	Minimum 14 jours par voie IV
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	Combinaison d'Imipénème et de Méropénème		Voie IV

Tableau I : Antibiotiques utilisés dans le traitement des exacerbations (39) (54) (55)

d) Traitements anti-inflammatoires

Le processus inflammatoire est une composante non négligeable dans la mucoviscidose. En effet, le cercle vicieux inflammation/infection est la principale cause de morbidité chez les patients atteints de mucoviscidose. On cherchera donc à diminuer ce processus au moyen de différents médicaments anti-inflammatoires (56).

- Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides, fréquemment utilisé dans la mucoviscidose pour ses propriétés anti-inflammatoires. Il s'agit d'une molécule capable d'inhiber la libération de molécules pro-inflammatoires et de limiter l'afflux de polynucléaires neutrophiles au niveau des poumons. De plus, il a été démontré que l'azithromycine, utilisé sur une période de 12 mois consécutifs, a des effets bénéfiques sur la fonction pulmonaire en améliorant le VEMS, limite l'apparition d'exacerbations et réduit le besoin en antibiotiques chez ces patients.

Toutefois, ce traitement ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication. La posologie fréquemment employée est de 250mg trois fois par semaine chez les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant moins de 40 kg. Cette posologie peut être augmentée à 500mg trois jours par semaine chez les patients de plus de 40 kg (56).

- Corticoïdes et Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les premiers traitements utilisés dans la mucoviscidose pour lutter contre l'inflammation étaient les corticoïdes par voie orale. Administrés à long terme, ceux-ci entraînaient de nombreux effets indésirables comme des retards de croissance et le développement d'un diabète secondaire. Pour réduire ces effets indésirables, les corticoïdes ont été administrés par voie inhalée. Les traitements utilisés sont la béclo méthasone, le budésonide et le fluticasone (57).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont également été testés chez des patients atteints de mucoviscidose. Il a été démontré que l'ibuprofène à forte dose pouvait agir contre l'inflammation et ralentir la progression des lésions pulmonaires, notamment chez de jeunes patients. Toutefois, l'utilisation d'AINS à forte dose entraîne des effets indésirables,

pouvant être majorés en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (et d'association à des aminosides comme la tobramycine) (58).

Selon les recommandations actuelles, les corticoïdes oraux et inhalés ne doivent pas être utilisés systématiquement chez les patient atteints de mucoviscidose et ne présentant pas d'asthme. L'ibuprofène est toutefois recommandé en usage chronique chez les patients âgés de 6 à 17 ans. Son utilité n'ayant pas été démontrée chez les adultes, son utilisation chronique n'est pas recommandée pour ces patients (59).

e) Vaccination

Comme chez tout nourrisson, les vaccins obligatoires ne sont pas différents de la population générale. Toutefois, certains vaccins seront particulièrement intéressants pour la prévention de certaines infections respiratoires et hépatites virales.

Ainsi, le **vaccin anti-grippal** sera recommandé de façon annuelle dès l'âge de 6 mois. On conseillera également la vaccination de l'entourage de l'enfant. En effet, la grippe favorise les exacerbations respiratoires et la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*.

Les enfants n'ayant pas été en contact avec le virus de la **varicelle** avant l'âge de 1 an se verront proposer le vaccin, étant donné que cette maladie peut se compliquer d'atteinte pulmonaire chez l'enfant et l'adulte. Le rappel sera à effectuer au plus tôt 4 semaines après la première injection.

La vaccination contre **l'hépatite A** sera également fortement recommandée à partir de 1 an, avec un rappel 6 à 12 mois plus tard. On notera que les vaccins vivants atténués comme la rougeole ou la varicelle devront être réalisés avant toute transplantation (60).

2. Prise en charge digestive

a) Traitement des troubles pancréatiques

L'insuffisance pancréatique exocrine est responsable de phénomènes de malabsorption. Pour rétablir un état nutritionnel correct, la supplémentation en enzymes pancréatiques et en vitamines liposolubles sera indispensable (61).

Les **enzymes pancréatiques** existent sous différents dosages, en fonction de l'apport nutritionnel et de l'âge du patient (30). Elles seront administrées à chaque fois qu'un repas ou une collation contient des graisses, c'est-à-dire dès la naissance pour les nourrissons insuffisants pancréatiques. Il sera conseillé de les prendre dès le début du repas, en divisant la dose par deux en cas de collation (62).

Ces enzymes pancréatiques sont présentées sous forme de pancréatine d'origine porcine, contenue au sein de granulés ou de gélules gastro-résistantes. La pancréatine est elle-même composée d'une association de 3 enzymes digestives : lipase, amylase et protéase. Une fois libérées au niveau de l'intestin grêle, ces enzymes pourront exercer leur activité lipolytique, amylolitique et protéolytique pour digérer les graisses, amidons et protéines (45).

Les posologies recommandées sont indiquées dans le tableau suivant (30) (45)

Âge	Posologie	Présentation
De la naissance à 1 an	2 000 à 4 000 unités lipase/120mL de lait (allaitement ou préparation pour nourrisson)	Granulés gastro-résistants dosés à 5000 U. Les granulés pourront être mélangés avec de la nourriture semi-acide (compote de pommes, jus de pomme, ananas ou orange)
De 1 à 4 ans	2 000 à 4 000 unités lipase/gramme de graisse ingéré	
De 4 ans à l'âge adulte	500 unités lipase/kg/repas pour commencer Les doses maximales sont : <ul style="list-style-type: none"> - 1 000 à 2 500 unités lipase/kg/repas - 10 000 unités lipase/kg/jour - 2 000 à 4 000 unité lipase/gramme de graisse ingérée au cours d'un repas, d'une collation ou d'une boisson 	Gélules gastro-résistantes dosées à 10 000 U ou 25 000 U La dose adulte sera généralement de 25 000 à 30 000 U par repas

Tableau II : Posologies et présentation conseillées en enzymes pancréatiques en fonction de l'âge du patient (30) (45)

Ces posologies ne sont données qu'à titre indicatif. Les parents et l'enfant devront apprendre à adapter la prise d'enzymes pancréatiques en fonction de la teneur en graisses du repas ou de la collation. En cas d'état nutritionnel insuffisant ou de problèmes d'inconfort abdominal, il faudra revoir les modalités de prise des enzymes pancréatiques (62).

En raison des phénomènes de malabsorption, une supplémentation en **vitamines liposolubles** (A, D E et K) sera indispensable dès la naissance.

Les posologies recommandées sont indiquées dans le tableau suivant (30) (45) :

Vitamine	Posologie	Présentation
A (rétinol)	4 000 à 10 000 UI/jour	A 313® 50 000 UI par capsule, soit 1 à 2 capsules tous les 10 jours
D3 (cholécalférol)	< 1 an : 400 UI/jour (maximum 1 000 UI/jour) > 1 an : 800 UI/jour (maximum 2 000 UI/jour)	
E (α -tocophérol)	100 à 400 UI/jour	Toco® 500 mg 1 mg = 1,49 UI
K1	< 1 an : 0,3 à 1mg/jour > 1 an : 1 à 10mg/jour	

Tableau III : Posologies recommandées en vitamines liposolubles (30) (45)

Ces posologies seront à adapter en fonction des dosages sériques. Pour permettre leur absorption, il sera indispensable de prendre les vitamines liposolubles en même temps que les enzymes pancréatiques (62).

b) Traitement des troubles hépatiques

La surveillance de la fonction hépatique sera réalisée chaque année chez tous les patients atteints de mucoviscidose. Elle consiste en un examen clinique, des examens biologiques (mesure des transaminases, GGT, phosphatases alcalines (PAL), taux de prothrombine (TP) et des plaquettes) ainsi qu'une échographie abdominale (32).

Dès le diagnostic d'atteinte hépatique, on débutera un traitement par **acide ursodésoxycholique**. Il s'agit d'un acide biliaire naturellement présent chez l'homme, doté de plusieurs actions sur le métabolisme hépatique :

- augmentation de la sécrétion biliaire des acides biliaires endogènes
- modification de la composition en acides biliaires de la bile : remplace les acides biliaires potentiellement hépatotoxiques en facilitant leur élimination
- inhibe l'apoptose des hépatocytes

L'acide ursodésoxycholique sera administré à la posologie de 20 à 30mg/kg à répartir en 2 à 3 prises par jour (45).

Etant donné que la cirrhose multilobulaire majore la dénutrition et l'insuffisance pancréatique préexistante chez ces patients, on recommandera également une augmentation de l'apport calorique à 150% de la ration normale, idéalement en augmentant l'apport lipidique. La supplémentation en vitamines liposolubles A, D et E sera également indispensable (32).

Il a été démontré que l'acide ursodésoxycholique améliore les taux de transaminases, le drainage biliaire, l'histologie du foie et a également un effet sur l'état nutritionnel et l'état général du patient ; plus particulièrement si le traitement est instauré de manière précoce. Cependant, aucune étude n'a permis de démontrer une action sur l'évolution de la cirrhose multilobulaire chez ces patients (31) (63).

De plus, la vaccination contre les hépatites A et B sera fortement recommandée chez les enfants atteints de mucoviscidose. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, les traitements par acide acétylsalicylique et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) seront formellement contre-indiqués (32).

c) Traitement des troubles intestinaux

Le traitement de l'iléus méconial en première intention repose sur l'administration d'un **lavement hyperosmolaire de diatrizoate de méglumine** par voie rectale. Ce produit radio-opaque permettra une dilution du bouchon méconial afin d'en faciliter son élimination. On administrera également une hydratation adéquate au nourrisson pour éviter les risques d'hypovolémie.

En cas d'échec de ce lavement, on pourra également administrer de la N-acétylcystéine, un mucolytique permettant la dissolution du méconium ; ou avoir recours à un acte chirurgical en dernière intention (34).

Le traitement de la constipation sera équivalent à celui de la population générale, par l'utilisation de **laxatifs osmotiques** comme le macrogol ou le polyéthylène-glycol ou de **laxatifs lubrifiants** (lactulose, sorbitol).

Les patients présentant un SOID seront également traités en première intention par laxatifs ou bien par lavement de diatrizoate de méglumine.

La prévention de la constipation et du SOID passera par des mesures hygiéno-diététiques comme le maintien d'une hydratation importante et la pratique régulière d'un exercice physique. La consommation abondante de fibres ne sera pas forcément recommandée car elle pourra aggraver les ballonnements et flatulences chez ces patients. La supplémentation adéquate en enzymes pancréatiques sera essentielle car des phénomènes de malabsorption peuvent contribuer au ralentissement du transit. Enfin, si les épisodes de SOID devenaient récurrents, une administration préventive de polyéthylène-glycol serait envisagée (33).

d) Prise en charge nutritionnelle (61) (62) (64)

La prise en charge nutritionnelle sera dans un premier temps préventive. Quel que soit l'âge du patient, on recommandera une alimentation hypercalorique par rapport aux besoins de sa tranche d'âge. L'apport calorique sera privilégié sous forme de graisses, à raison de 40 à 50% de la ration journalière. On évitera une augmentation des apports glucidiques en raison du risque de développement d'un diabète, de survenue fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose. Les apports protidiques seront également légèrement augmentés.

A la naissance, on encouragera l'allaitement maternel. Le lait à base d'hydrolysats de protéines sera réservé aux nourrissons dénutris, présentant un iléus méconial ou intolérants aux protéines du lait de vache. On recommandera également une supplémentation en sodium dès le plus jeune âge pour atteindre une concentration de base d'au moins

4 mmol/kg/jour. Ces apports seront majorés en cas de pertes liquidiennes importantes (diarrhée, fièvre, température extérieure importante).

La diversification alimentaire pourra être débutée aux alentours de 4 à 6 mois, comme pour les autres enfants. Les repères d'alimentation du jeune enfant seront de 3 repas et 2 collations par jour. Une attention particulière sera apportée au moment de l'adolescence, car c'est une période à risque de déséquilibre nutritionnel. En effet, les besoins nutritionnels sont majorés du fait de la croissance et de la puberté mais également car l'état de santé des patients atteints de mucoviscidose a tendance à se dégrader à cette période.

En cas de déséquilibre nutritionnel avéré, des compléments nutritionnels oraux hypercaloriques et hyperprotéinés pourront être proposés. Toutefois, ils ne devront pas se substituer aux repas. La nutrition entérale pourra également être utilisée, au moyen d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie. Cette solution sera plutôt employée à court terme, dans le but d'une rééducation nutritionnelle du patient. En cas de contre-indication de la nutrition entérale, la nutrition parentérale sera employée en dernier recours.

Enfin, les séances d'éducation thérapeutique seront primordiales pour aider les parents, l'enfant puis l'adulte à adapter son alimentation et ses compléments nutritionnels à son état de santé.

3. Thérapeutiques visant le gène ou la protéine CFTR

L'ensemble des thérapeutiques présentées jusqu'ici est seulement symptomatique. Il s'agit d'un traitement lourd et complexe, qui malgré des effets importants chez les patients atteints de mucoviscidose, est d'une efficacité limitée. Il était donc important de développer des thérapeutiques visant directement l'origine de la maladie, c'est-à-dire la mutation du gène CFTR et la protéine anormale qui en découle (65).

La première hypothèse de traitement envisagée fut la thérapie génique. Cette technique expérimentée en 1990 consistait à insérer de l'ADN complémentaire (ANDc) produit à partir d'acide ribonucléique (ARN) de gène CFTR non muté dans des cellules épithéliales bronchiques, au moyen de vecteurs viraux. Toutefois, cette méthode fut un échec. Des

expérimentations de thérapies géniques par vecteurs non viraux menées en 2015 ont montré une stabilisation du VEMS chez les patients traités (contre une diminution significative chez les patients ayant reçu le placebo). Cette thérapeutique est encourageante mais reste insuffisante pour une prise en charge optimale de la maladie (66).

Les thérapies envisagées dans un second temps ciblent directement la protéine CFTR. Les deux principaux types de traitements actuellement développés sont les potentialisateurs et les correcteurs de CFTR. Leur but est de restaurer une fonction de la protéine CFTR suffisante pour permettre un passage optimal des ions chlorures et empêcher ainsi l'accumulation de mucus au niveau des voies respiratoires. Une activité de la protéine CFTR équivalente à 25 ou 30% de celle de la population générale est suffisante pour obtenir de tels résultats (65).

a) Orkambi® (lumacaftor/ivacaftor) : correcteur et potentialisateur du gène CFTR

Orkambi est une association d'un correcteur de CFTR, le lumacaftor et d'un potentialisateur, l'ivacaftor. Ce médicament est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ du gène CFTR. Il agit en augmentant la quantité et l'activité des protéines CFTR à la surface des épithéliums bronchiques notamment. Le transport des ions chlorure est donc amélioré. Pour cela, une combinaison de deux molécules aux mécanismes d'action complémentaire est nécessaire (45).

Lors de son trafic intracellulaire, la protéine CFTR issue d'une mutation de classe II et mal repliée est reconnue comme anormale et détruite au niveau du protéasome. Le lumacaftor, qui est un correcteur de protéine CFTR agit en améliorant la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine défectueuse pour lui permettre d'atteindre la surface cellulaire. Toutefois, le lumacaftor utilisé seul n'est pas suffisamment efficace pour restaurer une activité de la protéine. L'ivacaftor, quant à lui, agit en potentialisant l'activité de la protéine CFTR une fois présente à la surface cellulaire. Il favorise le passage des ions chlorure en augmentant la probabilité d'ouverture du canal chlorure de la protéine CFTR. Ces deux mécanismes permettent de restaurer une activité suffisante de la protéine CFTR chez les patients porteurs de deux mutations $\Delta F508$ (45) (66).

Orkambi se présente sous la forme de comprimés dosés à 200mg de lumacaftor et 125mg d'ivacaftor. La posologie recommandée est de deux comprimés toutes les 12 heures, à prendre au cours d'un repas ou une collation riche en graisses. En effet, l'exposition systémique du lumacaftor est deux fois plus importante quand il est administré avec des graisses et celle de l'ivacaftor trois fois plus importante.

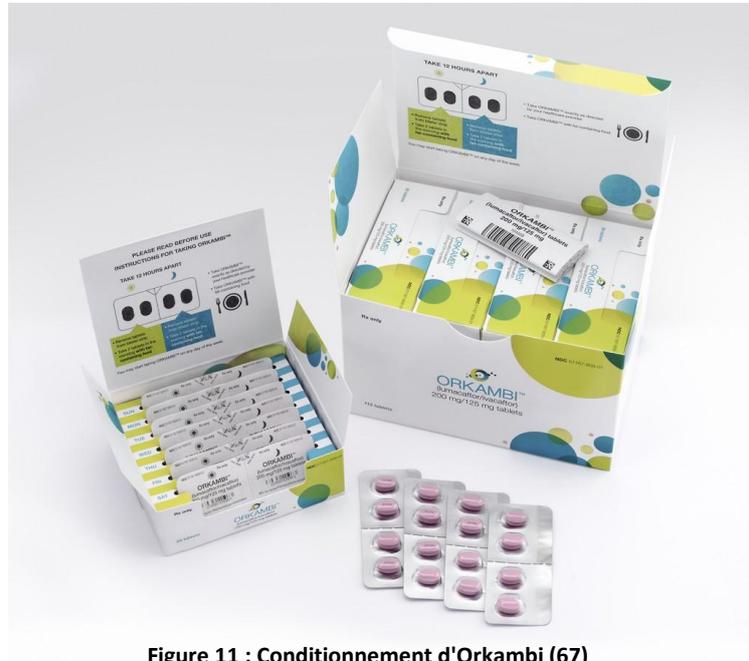


Figure 11 : Conditionnement d'Orkambi (67)

En cas d'oubli, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, Orkambi doit être pris immédiatement. Si l'oubli est de plus de 6 heures, il est recommandé d'attendre la prise suivante.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- céphalées, sensations vertigineuses
- otalgie, acouphènes
- rhinopharyngite, congestion nasale, dyspnée
- douleurs abdominales, nausées, diarrhée
- flatulences, vomissements
- augmentation des transaminases
- règles irrégulières, dysménorrhées, métrorragies

En début de traitement, il faudra surveiller la fonction respiratoire du patient, surtout si le VEMS est inférieur à 40%. En effet, les risques d'effets indésirables de type gêne thoracique, dyspnée et toux peuvent être majorés chez ces patients à l'initiation du traitement. De plus, on surveillera le bilan hépatique et la fonction rénale du patient. Des adaptations de posologies devront être mises en place en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

Le lumacaftor est un puissant inducteur enzymatique : il est donc responsable de nombreuses interactions médicamenteuses. En cas d'administration concomitante avec des médicaments substrats du cytochrome 3A4, le lumacaftor amplifie leur métabolisation et diminue donc leur efficacité. C'est le cas avec certains antibiotiques comme les macrolides, les antifongiques azolés, un anti-inflammatoire comme l'ibuprofène, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et tous les contraceptifs à base d'éthinylestradiol. C'est pourquoi la contraception hormonale, quelle que soit la voie d'administration (voie orale, transdermique ou dispositif implantable), est inefficace chez les patientes prenant Orkambi.

De plus, certains médicaments fortement inducteurs du cytochrome 3A4 peuvent diminuer l'efficacité de lumacaftor/ivacaftor s'ils sont administrés en même temps. Les antiépileptiques comme la carbamazépine, certains antituberculeux comme la rifampicine et le millepertuis seront formellement contre-indiqués avec lumacaftor/ivacaftor (45).

De nombreuses études ont montré une efficacité significative mais modérée de l'association lumacaftor/ivacaftor sur la fonction respiratoire. En effet, l'amélioration du VEMS constatée est d'environ 3%, ce qui est toutefois non négligeable en termes de qualité de vie pour le patient. On note également une diminution importante de la fréquence des exacerbations respiratoires et des hospitalisations (65) (66) (68).

Néanmoins, certaines études relatent des effets indésirables respiratoires importants, notamment chez les patients ayant un VEMS <40% de la valeur normale, entraînant un arrêt précoce du traitement (69) (70).

Orkambi a obtenu une AMM européenne le 19 novembre 2015 pour les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation $\Delta F508$. Ce traitement innovant bénéficie actuellement du statut de médicament en « post autorisation temporaire d'utilisation (ATU) » car son prix et son taux de remboursement ne sont pas encore fixés (71). Du fait de son statut, Orkambi n'est pas disponible dans les officines de ville. Les patients doivent donc se le procurer en pharmacie hospitalière (45).

En janvier 2018, l'AMM a été étendue aux patients âgés de 6 à 11 ans. Cependant, le dispositif « post-ATU » ne pouvant pas être étendu à cette tranche d'âge, seuls les patients âgés de 12 ans et plus peuvent actuellement bénéficier du traitement.

En raison de l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) jugé mineur par la HAS (Haute Autorité de Santé), les négociations sur le prix d'Orkambi sont toujours en cours (71). Le coût d'un traitement annuel est toutefois estimé à 1 million d'euros (65).

b) *Kalydeco® (ivacaftor) : potentiateur sélectif de la protéine CFTR*

Kalydeco est un médicament à base d'ivacaftor, indiqué dans le traitement des patients de 2 ans et plus atteints de mucoviscidose et porteurs de l'une des mutations du gène CFTR de classe III suivante : *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R*. Il s'agit d'un potentialisateur de la protéine CFTR, c'est-à-dire qu'il agit en améliorant le transport des ions chlorures et en augmentant la probabilité d'ouverture du canal de la protéine CFTR. Pour cela, il faut que la protéine CFTR soit présente au niveau de la membrane cellulaire. C'est pourquoi Kalydeco n'est indiqué que pour certaines mutations de classe III.

La présentation de Kalydeco diffère en fonction de son indication. Chez les patients de 2 ans et plus, la forme granulés sera préférée. A partir de 6 ans, les patients pourront prendre des comprimés. Le prix d'un mois de traitement est de 18 508,29€.



Figure 12 : Kalydeco 50mg - Granulés en sachet (72)



Figure 13 : Kalydeco 150mg - Comprimés pelliculés (73)

La posologie dépend également du poids et de l'âge du patient :

- enfants > 2 ans et pesant moins de 14kg : 50 mg de granulés toutes les 12 heures (soit 100mg/j)
- enfants/adolescents > 2 ans et pesant entre 14 et 25kg : 75 mg de granulés toutes les 12 heures (soit 150mg/j)
- enfants/adolescents/adultes > 6 ans et pesant plus de 25kg : 1 comprimé de 150mg toutes les 12 heures (soit 300mg/j)

Dans tous les cas, la prise devra être effectuée avec un repas ou une collation riche en graisse, pour augmenter l'exposition systémique de l'ivacaftor. Les granulés devront être mélangés avec 5 ml d'aliment liquide ou semi-liquide. Ce mélange devra être ingéré dans l'heure qui suit sa préparation.

En cas d'oubli, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, Kalydeco doit être pris immédiatement. Si l'oubli est de plus de 6 heures, il est recommandé d'attendre la prise suivante.

Les effets indésirables fréquemment rapportés sont :

- céphalées, sensations vertigineuses
- otalgie, acouphènes
- rhinopharyngite, congestion nasale, douleur oropharyngée, infection des voies respiratoires supérieures
- douleurs abdominales, diarrhée
- augmentation des transaminases
- rash cutané

L'ivacaftor pouvant fortement altérer le bilan hépatique, une surveillance des transaminases notamment sera importante. Des bilans sanguins seront réalisés tous les 3 mois durant la première année de traitement puis tous les ans. Cette surveillance sera renforcée en cas d'antécédents d'augmentation des transaminases. Enfin, l'ivacaftor n'est pas recommandé chez les patients insuffisants hépatiques.

L'ivacaftor est un faible inhibiteur du cytochrome 3A4. Les interactions médicamenteuses seront moins fréquentes que lorsqu'il est associé avec le lumacaftor. Cependant, l'administration d'inducteurs puissants du cytochrome 3A4 sera déconseillée, en raison de la diminution possible de l'effet de l'ivacaftor. La prise concomitante d'inhibiteurs enzymatique sera déconseillée, comme les antifongiques azolés et certains antibiotiques comme les macrolides. De plus, certains agrumes comme le pamplemousse et les oranges amères peuvent également modifier l'efficacité de l'ivacaftor. Leur consommation devra être évitée lors d'un traitement par ivacaftor (45).

Des études récentes prouvent l'efficacité significative d'ivacaftor chez les patients atteints de mutations correspondantes et ce dès l'âge de 2 ans. Cette indication est importante car plus le médicament est utilisé tôt, plus l'effet bénéfique sur les fonctions respiratoires et

pancréatiques est important. En effet, chez certains patients, l'utilisation d'extraits pancréatiques a même pu être supprimée (74).

Les effets sur la fonction respiratoire sont importants, avec une augmentation moyenne du VEMS de 10%, une prise de poids de 3kg et une réduction significative des exacerbations pulmonaires allant jusqu'à plus de 50%. La qualité de vie du patient s'en trouve grandement améliorée (66).

On observe également une diminution du risque de décès, du recours à la greffe pulmonaire et des hospitalisations chez les patients prenant de l'ivacaftor. A plus long terme, les patients présentent moins de complications comme le diabète, l'ostéoporose et une diminution significative des cultures de *Pseudomonas aeruginosa* (66) (74).

c) Association Tezacaftor/Ivacaftor : vers une commercialisation en France

Aux Etats-Unis, l'association tezacaftor/ivacaftor a obtenu son autorisation par la FAD (US Food and Drugs Administration) le 12 février 2018 (75). Plusieurs études ont démontré une efficacité légèrement supérieure à celle d'Orkambi en termes d'augmentation du VEMS, mais surtout une meilleure tolérance (65) (76).

Tezacaftor est un correcteur de CFTR, tout comme le lumacaftor contenu dans Orkambi. Il agit en augmentant le nombre de protéines CFTR présentes à la surface des cellules épithéliales.

A la vue des résultats américains, ce nouveau médicament a obtenu une AMM européenne le 30 octobre 2018, sous le nom de Symkevi. Cette association de 100mg de tezacaftor et 150mg d'ivacaftor est indiquée dans le traitement de la mucoviscidose chez des patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ ou porteurs de cette même mutation associée à l'une des mutations suivante : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G ou 3849+10kbC→T*.

La posologie recommandée est d'un comprimé de Symkevi le matin et d'un comprimé d'ivacaftor à 150mg le soir, en respectant un intervalle de 12 heures. Cette association à un comprimé d'ivacaftor pris seul est nécessaire à l'efficacité du traitement (77).

Actuellement, l'obtention de l'AMM n'est pas suivie d'une commercialisation en France. La décision de demande d'ATU doit émaner du laboratoire pour que des patients puissent bénéficier de ce traitement (71).

d) Les trithérapies : des résultats encourageants

Les recherches actuelles se penchent plutôt sur l'association d'ivacaftor, de tezacaftor et d'un nouveau traitement correcteur parmi les deux suivants actuellement en cours de développement : VX-445 ou VX-659. Les études publiées à ce jour concernant ces trithérapies sont extrêmement encourageantes, autant chez les patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ que chez les patients porteurs d'une mutation $\Delta F508$ et d'une mutation de classe I ou II.

Chez les patients ayant participé à ces études, après 4 semaines de traitement, on observe une augmentation du VEMS de 10 à 14% et une diminution importante du taux de chlorure dans la sueur, de l'ordre de 40mmol/L.

Si ces résultats sont confirmés par d'autres études en cours, cela suggère qu'un traitement efficace sera bientôt disponible pour 90% des patients atteints de mucoviscidose (65) (74).

F. La greffe

Lorsque les patients atteignent le stade d'insuffisance respiratoire terminale, la transplantation pulmonaire apparaît comme le seul traitement leur offrant l'espoir d'une durée de vie augmentée et d'une meilleure qualité de vie (78).

La mucoviscidose est, suivant les années, la première indication de transplantation pulmonaire, avec des résultats très encourageants. En effet, le taux de survie est, en 2017 de 82% à 1 an et de 42% à 10 ans (79) (80).

En 2017, on recensait 865 patients transplantés sur les 6931 qui ont été vus en centre, ce qui correspond à un peu moins de 15% de patients transplantés. Sur ces 865 patients, 98 ont reçu une greffe d'un ou plusieurs organes durant l'année 2017 (6).

Les critères d'inscription sur liste d'attente sont :

- un VEMS < 30% de la valeur théorique
- une hypoxémie < 55 mmHg
- une hypercapnie > 50 mmHg

L'inscription sur la liste d'attente doit être réalisée au bon moment, du fait de la rareté des greffons et du rapport bénéfice/risque encouru par le patient : ni trop tôt pour éviter une intervention chirurgicale lourde chez un patient encore stable ; ni trop tard du fait du risque de décès durant l'attente. La durée médiane d'attente sur liste de greffe a considérablement diminué, passant de 6 mois en 2006 à moins de 3 mois en 2016 (81).

Toutefois, la greffe entraîne l'apparition d'une nouvelle maladie chronique chez ces patients. Les principales complications post-greffe sont un risque infectieux lié au traitement immunosuppresseur et un risque de rejet du greffon. Les patients nouvellement greffés auront donc besoin d'une prise en charge rigoureuse afin de les aider à gérer ce nouveau traitement pouvant être perçu comme contraignant (79).

G. L'éducation thérapeutique du patient

Selon l'article L. 1161-1 du Code de la Santé Publique, l'éducation thérapeutique « a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. » (82).

L'éducation thérapeutique revêt une place importante dans la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose et de sa famille. En effet, il s'agit d'une pathologie chronique complexe requérant l'acquisition d'un certain nombre de connaissances et de compétences pour mieux gérer la maladie.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une approche mettant en jeu les compétences de différents professionnels de santé parmi lesquels les médecins référents du

CRCM, infirmiers coordinateurs, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues, pharmaciens (39).

A Nantes, l'ETP est proposée aux parents d'enfants atteints de mucoviscidose quand celui-ci atteint l'âge d'1 an. Une seconde séance sous forme de groupe de parole collectif a lieu vers l'âge de 2-3 ans. A partir de l'âge de 5-6 ans (ce qui correspond à l'entrée en CP), des séances sont proposées à la fois aux parents et à l'enfant. Des référentiels de compétences à acquérir en fonction de la situation (parent d'enfant) ou de l'âge du patient ont été élaborés au CRCM de Nantes. Deux de ces référentiels sont présentés ci-dessous (83).

Compétences	Respiratoire	Alimentation, digestion	Génétique
Comprendre, s'expliquer	Connaître le cheminement de l'air Expliquer la particularité du mucus dans la mucoviscidose, ou le rôle du mucus dans les infections Comprendre l'intérêt du drainage bronchique (mucus visqueux) Différencier l'inspiration de l'expiration Identifier les méfaits du tabac sur les bronches	Expliquer le rôle du pancréas dans la digestion des graisses Identifier le mode d'action des enzymes pancréatiques Justifier de la nécessité d'un apport calorique important Tenir compte de l'importance des vitamines dans l'alimentation (médicaments sans effets immédiat)	Expliquer le mode de transmission de la maladie Comprendre l'influence de l'anomalie génétique (sur les organes)
Repérer, analyser, mesurer	Repérer les signes d'alerte et d'aggravation d'un encombrement bronchique Porter une attention aux variations de l'état de santé en général Reconnaître dans l'environnement les facteurs aggravant de l'état respiratoire Analyser une situation à risque d'infection croisée	Repérer les situations justifiant une supplémentation en sel et en eau Reconnaître les aliments riches en graisse Différencier les groupes de nutriments Reconnaître des selles anormales Repérer les signes d'alerte face à une douleur abdominale intense et persistante Identifier l'intérêt de surveiller le poids	
Faire face, décider	Adapter le traitement en cas de modification des sécrétions Exprimer une demande d'antibiothérapie	Réagir face à une douleur abdominale	
Résoudre un problème	Adapter la kinésithérapie en fonction de l'état respiratoire Elaborer des stratégies d'évitement du tabagisme passif Planifier le suivi médical	Composer un repas hypercalorique Ajuster, adapter le traitement médicamenteux en fonction de son alimentation Ajuster la quantité d'enzymes à chaque prise alimentaire	
Pratiquer, faire	Appliquer les mesures d'hygiène limitant le risque de contamination et d'infection croisée Laver les mains de son enfant Faire un ECBC (si l'enfant sait cracher) Moucher et laver le nez de son enfant		
Utiliser les ressources, faire valoir ses droits	Solliciter l'aide d'un soignant en fonction du problème de santé identifié Faire valoir ses droits face au tabac (respect de la loi Evin) Articuler les soins avec la vie quotidienne (repas, mode de garde) Faire valoir ses droits à recevoir des soins selon le mode de garde (à la crèche, chez la nourrice)		Solliciter un conseil génétique pour sa famille

Tableau IV : Compétences des parents d'enfants dépistés (83)

De nombreux référentiels à disposition des parents, enfants et soignants dispensant l'ETP ont été réalisés par le GETHEM (Groupe d'Education Thérapeutique Et Mucoviscidose). Tous ces outils pédagogiques sont disponibles sur leur site internet (84).

Compétence	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	6 ^e -5 ^e	4 ^e , 3 ^e , Lycée Parents
Comprendre, s'expliquer	Différencier inspiration – expiration Expliquer que l'aérosol est un médicament Expliquer quand se laver les mains	Connaître le cheminement de l'air dans la bouche et qui soulève la poitrine Comprendre l'action de la kinésithérapie respiratoire Connaître l'intérêt d'une pratique sportive Expliquer pourquoi se laver les mains	Comprendre l'intérêt de la kinésithérapie respiratoire Identifier l'action des médicaments avisés respiratoire Comprendre le bénéfice respiratoire d'une bonne musculation Identifier les bénéfices sur sa maladie d'une activité physique régulière	Identifier ses propres limites face à une activité physique Identifier les méfaits du tabac sur les bronches	Expliquer les effets des infections sur les poumons
Repérer, analyser, mesurer			Situer les organes respiratoires dans le corps humain Expliquer la physiologie respiratoire de base Reconnaître un bronchospasme Repérer les signes d'alerte d'une exacerbation pulmonaire Reconnaître la particularité du mucus dans la mucoviscidose	Repérer les sports à risque	Analyser une situation à risque d'infection croisée
Pratiquer, Faire	Réaliser correctement un aérosol Apprendre à cracher (la salive au début) Se laver les mains	Pratiquer une mesure du souffle (EFR)		Utiliser les aides instrumentales	Pratiquer un auto-drainage (ou plus tôt) Pratiquer un rinçage entre deux cures d'antibiotiques intraveineuses
Faire face, décider	Appliquer les mesures d'hygiène				
Résoudre un problème			Réagir face à des signes d'exacerbation pulmonaire Relier les paramètres EFR et la fonction respiratoire Etablir un lien entre les paramètres EFR et l'encombrement bronchique :		Exprimer une demande d'antibiothérapie Elaborer les stratégies d'évitement du tabagisme passif Planifier son suivi médical Porter une attention aux variations de son état de santé en général
Adapter, réajuster		Tenir compte des séances de kinésithérapie respiratoire pour le choix des horaires d'aérosols selon les produits Adapter son effort physique à son essoufflement	Réagir face à un essoufflement brutal et une douleur thoracique, en présence d'un crachat sanglant		Adapter la kinésithérapie respiratoire en fonction de son état respiratoire Adapter son traitement en cas de modification des crachats
Faire valoir ses droits					Sortir vers un métier compatible. Faire valoir ses droits face au tabac

Tableau V : Compétences et objectifs d'apprentissage sur le thème "Respiratoire" selon le parcours scolaire (83)

II. Retour d'expérience des patients à propos des nouveaux traitements de la mucoviscidose

A. Introduction

La mucoviscidose est une maladie chronique nécessitant un traitement complexe et fastidieux. Pour mener à bien son traitement, le patient doit acquérir un certain nombre de compétences. A l'initiation du traitement, celles-ci sont majoritairement délivrées par les professionnels de santé. Au fur et à mesure de la prise de son traitement, le patient se forge une expérience personnelle et acquiert un certain nombre de savoirs issus du vécu : c'est ce qu'on appelle le savoir expérientiel.

Par cette étude, nous avons voulu nous intéresser au savoir expérientiel des patients. Le but est de mettre en lumière les connaissances propres issues de l'expérience du patient avec son traitement et sa maladie, dans une logique de complémentarité avec les savoirs des professionnels de santé. Ces connaissances pourront ainsi être partagées avec les patients débutant un traitement par ces médicaments.

Dans un premier temps, nous avons voulu étudier les traitements récemment mis sur le marché en France : l'association lumacaftor/ivacaftor ainsi que l'ivacaftor seul. En effet, ces deux médicaments retiennent toute l'attention des professionnels de santé car il s'agit des premières thérapeutiques visant directement la cause de la maladie, à savoir le défaut de fonctionnement de la protéine CFTR.

Puis nous avons ajouté à notre étude deux médicaments innovants par leur technique de prise. Colobreathe et Tobi Podhaler sont deux inhalateurs de poudre sèche, respectivement de colimycine et tobramycine, nécessitant une relative maîtrise du dispositif d'inhalation.

B. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de recueillir les savoirs propres aux patients, issus de l'expérience personnelle de leur traitement. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux informations reçues au moment de l'initiation du traitement. Le but est de savoir si les patients débutent leur traitement avec les clés leur permettant de le mener à bien. Nous

avons également étudié les craintes des patients par rapport à leur traitement et l'impact de ces données sur l'observance de leur traitement.

C. Matériel et méthodes

1. Matériel

Les questionnaires étaient destinés aux patients adultes actuellement traités par Orkambi, Kalydeco, Colobreathe et/ou Tobi Podhaler. Nous avons élaboré un questionnaire par médicament ; les patients prenant plusieurs traitements étaient invités à compléter plusieurs questionnaires.

Chaque questionnaire est composé de 18 à 20 questions, avec quelques spécificités en fonction des traitements. La plupart des questions sont fermées, de façon à permettre une meilleure analyse des réponses. La dernière question invitant les patients à partager leur expérience est une question ouverte. Les questionnaires sont présentés en annexes 3 à 6.

2. Durée de l'enquête et participation

Les réponses ont été recueillies de trois façons différentes. Dans un premier temps, les questionnaires étaient proposés aux patients adultes venant réaliser leur bilan annuel en hospitalisation de jour à l'hôpital Laennec de Nantes. Dans un second temps, nous avons également proposé les questionnaires aux patients venant chercher leur traitement par Orkambi à la pharmacie de l'hôpital sur le site Hôtel Dieu, à Nantes.

Enfin, les questionnaires ont également été envoyés par mail à un réseau de patients par l'intermédiaire de Nathalie Barreau, déléguée territoriale Loire-Atlantique-Vendée au sein de l'association « Vaincre la Mucoviscidose ». Pour un recueil plus aisé des données, les questionnaires papiers ont été reproduits à l'identique en format « Google Forms » et envoyés par mail. Le recueil des réponses est alors automatique.

3. Méthodes

Les questionnaires ont été distribués aux patients entre le 28 septembre 2018 et le 28 mai 2019, soit une durée de 8 mois. Nous avons recueilli 39 réponses provenant de 31 patients différents.

Les questionnaires étaient proposés aux patients, pour la plupart, par les professionnels de santé présents soit dans le service d'hospitalisation de jour à Laennec, soit en rétrocession à la pharmacie du CHU Hôtel Dieu. Une fiche d'information à destination des professionnels de santé et des patients était jointe aux questionnaires (annexes 1 et 2).

La majorité des questions est commune aux quatre questionnaires (annexes 3 à 6). Prenons l'exemple du questionnaire concernant Tobi Podhaler :

- La première partie présentée sous forme d'encadré recueille quelques informations à propos du patient, notamment son âge et son sexe. La partie « Nom/Prénom » sert seulement à identifier les patients ayant répondu à plusieurs questionnaires. Les données ont ensuite été anonymisées.
- La question 1 permet d'avoir une idée de l'expérience du patient avec son traitement.
- Les questions 2 à 4 sont posées sous forme d'interrogation, afin de savoir si le patient maîtrise les données relatives à son traitement (l'utilité du traitement, que faire en cas d'oubli)
- Les questions 5 à 9 s'intéressent aux informations reçues par le patient au moment de l'initiation du traitement. Le but est de savoir si le patient possède toutes les clés pour une prise optimisée de son traitement.
- Les questions 10 à 13 recueillent l'avis du patient sur son traitement. Le but de la question 10 est de savoir si le patient a effectué des modifications de prises par rapports aux recommandations qui lui ont été faites.
- Les questions 14 à 17 ont pour but d'estimer l'observance du patient par rapport à son traitement
- Enfin, la question 18 est une question ouverte, dont le but est de recueillir les conseils issus de l'expérience de la prise du traitement par le patient.

En plus de cette trame commune, des questions spécifiques ont été ajoutées pour Orkambi et Kalydeco.

- Orkambi est le seul traitement non disponible en ville. La question 5 a pour but de vérifier que les patients savent qu'ils doivent se le procurer en pharmacie hospitalière.
- Orkambi diminue l'efficacité de toute contraception hormonale. La question 6, destinée uniquement aux femmes, permet de vérifier que cette information a bien été communiquée aux patientes.
- Parmi les effets indésirables de Kalydeco, on retrouve une atteinte hépatique fréquente, avec diminution des transaminases. Les patients prenant ce traitement doivent effectuer des bilans sanguins réguliers afin de surveiller leur fonction hépatique. La question 5 permet de vérifier que les patients prenant ce médicament ont bien reçu cette information et effectuent régulièrement ces bilans sanguins.

Deux outils ont permis de simplifier l'exploitation des réponses aux questionnaires : Kibana et Elasticsearch. Elasticsearch permet de stocker et d'indexer les réponses et Kibana est un outil qui permet de visualiser et d'explorer les données. L'avantage de ces outils est de permettre d'ajouter de nombreuses combinaisons de filtres sur les visualisations afin de mettre en évidence des liens entre les données. Ce sont deux logiciels open source, développés principalement par Elastisearch B.V (<https://www.elastic.co/fr/>).

D. Résultats

1. Réponses globales

Les résultats sont présentés tous médicaments confondus. Une partie concernant les questions spécifiques aux traitements par Orkambi et Kalydeco est présentée ensuite.

Nous avons obtenu 39 réponses provenant de 31 patients différents. 6 patients prennent plusieurs médicaments parmi ceux de l'étude, répartis de cette manière :

- 3 patients prennent Orkambi et Tobi Podhaler
- 1 patient prend Kalydeco, Colobreathe et Tobi Podhaler

- 1 patient prend Orkambi, Colobreathe et Tobi Podhaler
- 1 patient prend Colobreathe et Tobi Podhaler

La répartition des réponses en fonction du sexe et de l'âge des patients est présentée grâce à cette pyramide des âges :

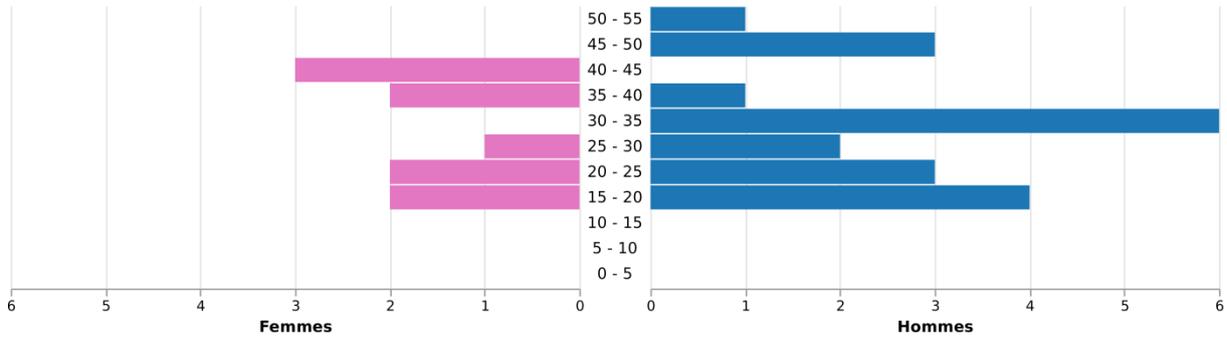


Figure 14 : Pyramide des âges et répartition des sexes des patients ayant répondu aux questionnaires

66% des patients sont des hommes (n=20), contre 34% de femmes (n=11). L'âge moyen est de 31 ans.

La répartition des réponses obtenues pour les différents médicaments et leur lieu de collecte sont représentés par la figure 15.

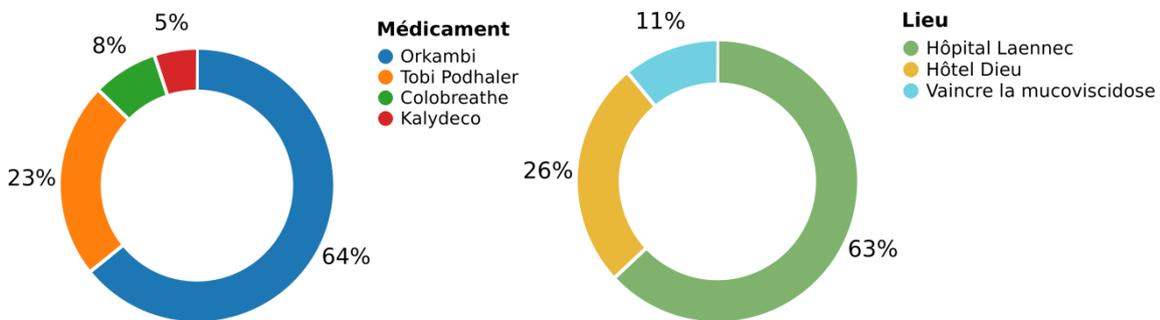


Figure 15 : Répartition des réponses obtenues pour les différents médicaments et leur lieu de collecte

La figure 16 représente l'ancienneté de prise du traitement par le patient.

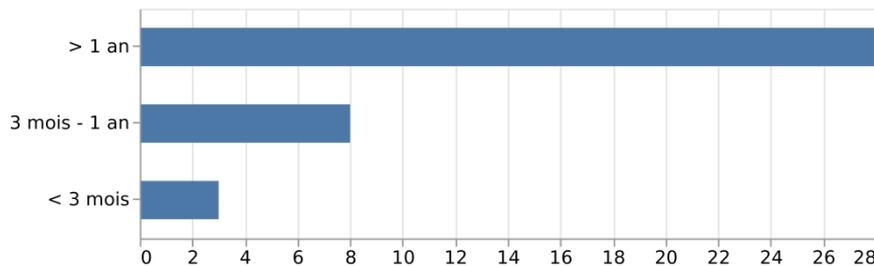


Figure 16 : Ancienneté de prise du traitement

Le but de la question 1 est d'estimer l'expérience potentielle du patient avec son traitement. 72% des patients (n=28) ayant répondu aux questionnaires prennent leur traitement depuis plus d'1 an.

La question concernant l'indication du médicament est une question ouverte. Nous avons donc regroupé les réponses des patients selon 3 niveaux de compréhension : bonne, partielle ou inexacte. Le tableau VI illustre ces réponses, avec quelques verbatims de patients :

	Bonne	Partielle	Inexacte	Pas de réponse
Orkambi (n=25)	10 (40%) « Amélioration de la fonction et de l'efficacité de la protéine CFTR » « Augmente la quantité et le transport intracellulaire de la protéine »	9 (36%) « Fluidifie le mucus » « Réduit les symptômes de la mucoviscidose »	1 (4%) « Lutte sur le germe de la mucoviscidose »	5 (20%)
Kalydeco (n=2)		2 (100%) « Sert à aller mieux » « Remplace mes cures d'antibiotiques intraveineuses »		
Colobreathe (n= 3)		2 (67%) « Facilite l'évacuation des crachats » « Me permet de me dégager les bronches et remonter les crachats »		1 (33%)
Tobi Podhaler (n = 9)	5 (56%) « Antibio contre le pyo » « Antibiotique »	4 (44%) « Facilite l'évacuation des crachats » « Traite localement les sécrétions pulmonaires »		

Tableau VI : Niveau de compréhension du mode d'action des différents médicaments par les patients

La question 3 propose une mise en situation, en interrogeant les patients sur la conduite à tenir en cas d'oubli du médicament 2 heures après l'heure de prise habituelle. Pour Orkambi, Kalydeco et Tobi Podhaler, si l'oubli date de moins de 6 heures, le patient peut prendre la dose habituelle immédiatement. En ce qui concerne Colobreathe, il ne faut pas prendre 2 prises dans un intervalle de moins de 12 heures. Le patient pourra donc prendre sa dose habituelle 2 heures après l'heure de prise habituelle mais devra ensuite décaler la

prise suivante de 2 heures, et ainsi de suite. On pourra donc plutôt conseiller au patient d'attendre la prise suivante en cas d'oubli.

La figure 17 illustre la réponse à cette question, tous traitements confondus.

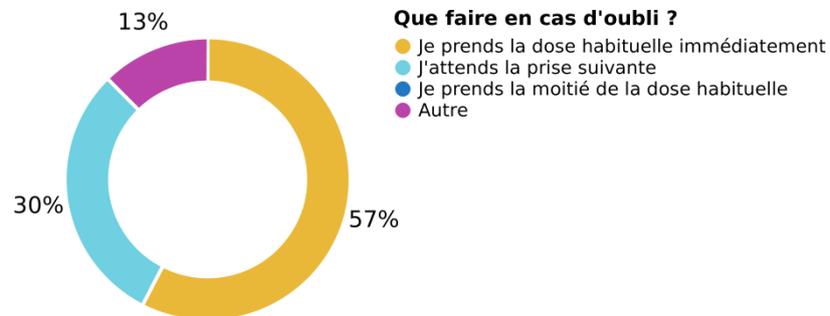


Figure 17 : Réaction des patients face à un oubli du médicament 2 heures après l'heure de prise habituelle

En ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables attribués aux traitements étudiés, 69% des patients (n=27) n'en constatent pas.

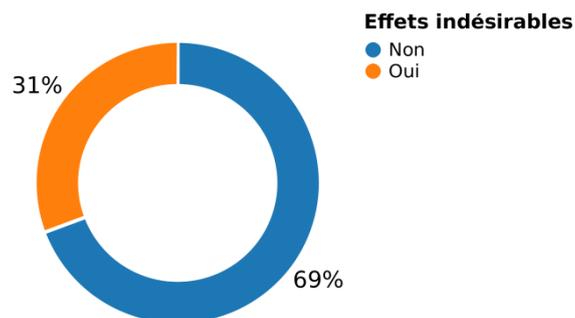


Figure 18 : Patients constatant des effets indésirables dus à leur traitement

Les 12 patients ayant répondu oui à cette question ont remarqué les effets indésirables suivants :

- sous Orkambi
 - contraction de la cage thoracique
 - diminution de l'effet de l'oméprazole
 - une hypoglycémie importante, des troubles de l'humeur et une indifférence émotionnelle en début de traitement
 - sécheresse oculaire
 - augmentation des gaz
 - perte de cheveux

- sous Tobi Podhaler
 - irritation de la gorge
 - une irritation, des hémoptysies et plus d'encombrements
 - quintes de toux
 - une toux à la reprise du traitement
 - toux à la première prise
 - toux après avoir pris le traitement

Concernant les informations reçues à l'initiation du traitement, 64% des patients (n=25) ont répondu les avoir reçues en totalité. Seul 1 patient n'avait pas du tout reçu d'informations, 8 patients n'ont pas répondu à cette question.

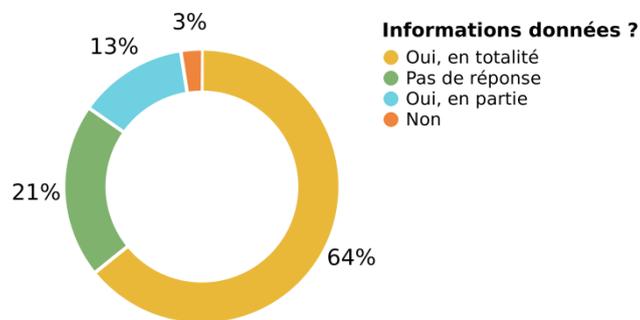


Figure 19 : Appréciation des informations données à l'initiation du traitement

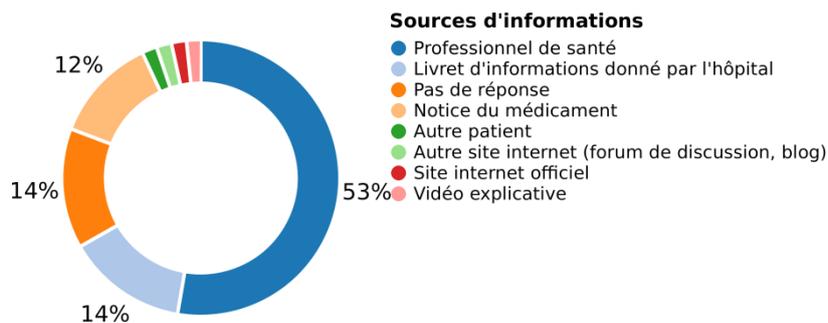


Figure 20 : Sources des informations communiquées à l'initiation du traitement

Les informations reçues par les patients proviennent en majorité de professionnels de santé (53%). On retrouve ensuite les informations communiquées par les livrets d'informations donnés à l'hôpital (14%) et la notice du médicament (12%).

La question suivante permet d'explorer les craintes des patients à l'initiation d'un nouveau traitement. 49% des patients (n= 19) ont révélé avoir eu des questions ou appréhensions à propos de ce nouveau traitement.

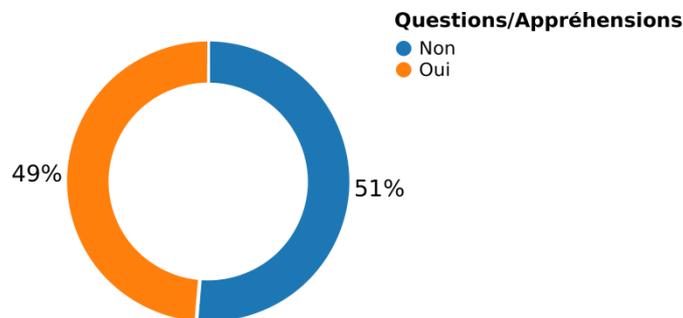


Figure 21 : Proportion de patients ayant des questions ou appréhensions au moment de l'initiation de leur traitement

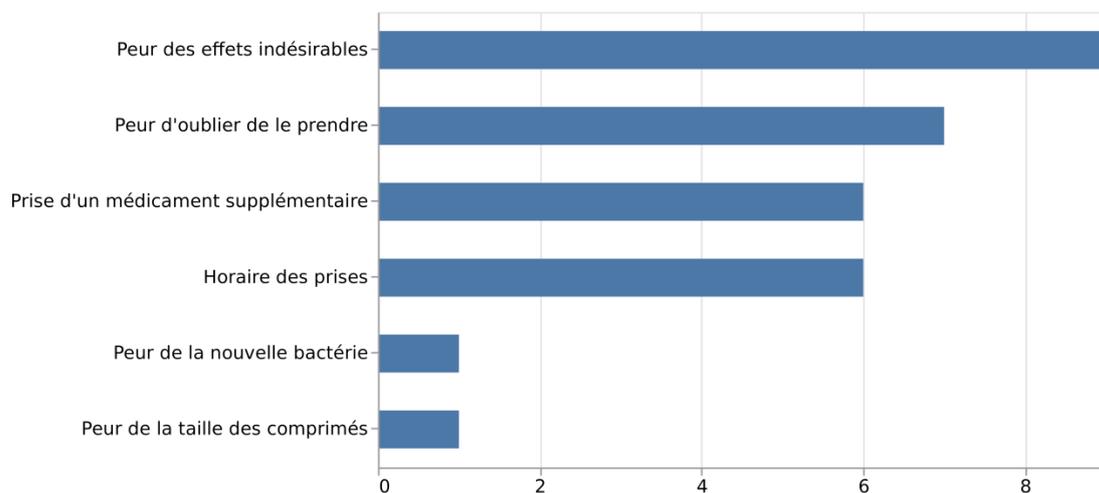


Figure 22 : Causes des appréhensions à l'initiation du traitement

Parmi les patients ayant des craintes, la raison la plus souvent évoquée est la peur des effets indésirables (31%), la peur d'oublier de prendre le médicament (23%) et l'appréhension à propos de la prise d'un médicament supplémentaire (23%).

La figure 23 illustre le ressenti des patients à propos de la qualité des informations délivrées par les professionnels de santé selon 3 critères. Les patients ont répondu positivement à 88% pour le qualificatif « suffisantes » et « adaptées » et à 87% pour le qualificatif « compréhensibles ».

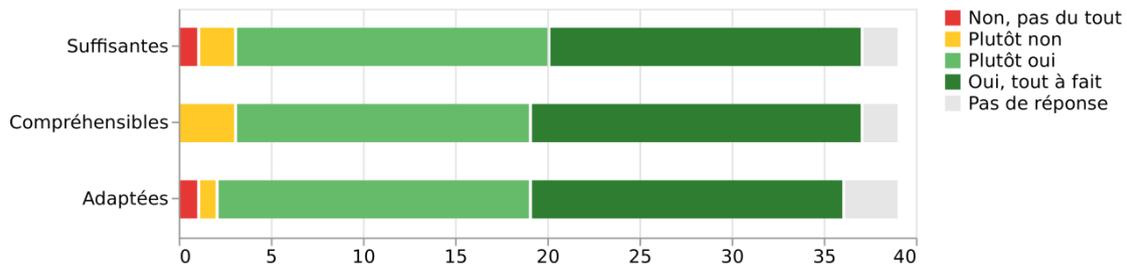


Figure 23 : Appréciation de la qualité des informations reçues par les patients

1 patient a répondu que les informations n'étaient pas du tout suffisantes ni adaptées concernant son traitement par Orkambi, et a coché la case « plutôt non » pour la compréhension des informations. Toutefois, il n'a pas ajouté de commentaire pour étayer son avis.

Une autre patiente prenant Orkambi et Tobi Podhaler juge que les informations délivrées pour ces deux médicaments sont insuffisantes. Voici ses commentaires :

- A propos d'Orkambi : « J'ai été surprise par le nombre et l'importance des effets indésirables des premiers mois. Ensuite, on ne communique pas dessus lors des rendez-vous. A savoir si je suis la seule ou non à les ressentir. »
- A propos de Tobi Podhaler « Il manque les effets indésirables et la façon pour inspirer »

Cette patiente juge toutefois que les informations sont plutôt compréhensibles et adaptées pour ces deux traitements.

Enfin, une patiente prenant Orkambi juge que les informations délivrées ne sont pas compréhensibles, et une autre patiente prenant Tobi Podhaler juge que les informations ne sont ni compréhensibles, ni adaptées.

Suite à cette question, les patients étaient interrogés sur leur besoin en informations supplémentaires. La grande majorité des patients a répondu non à cette question (n=28, soit 72%). Les réponses des patients ayant besoin d'autres informations sont présentées sur la figure 24.

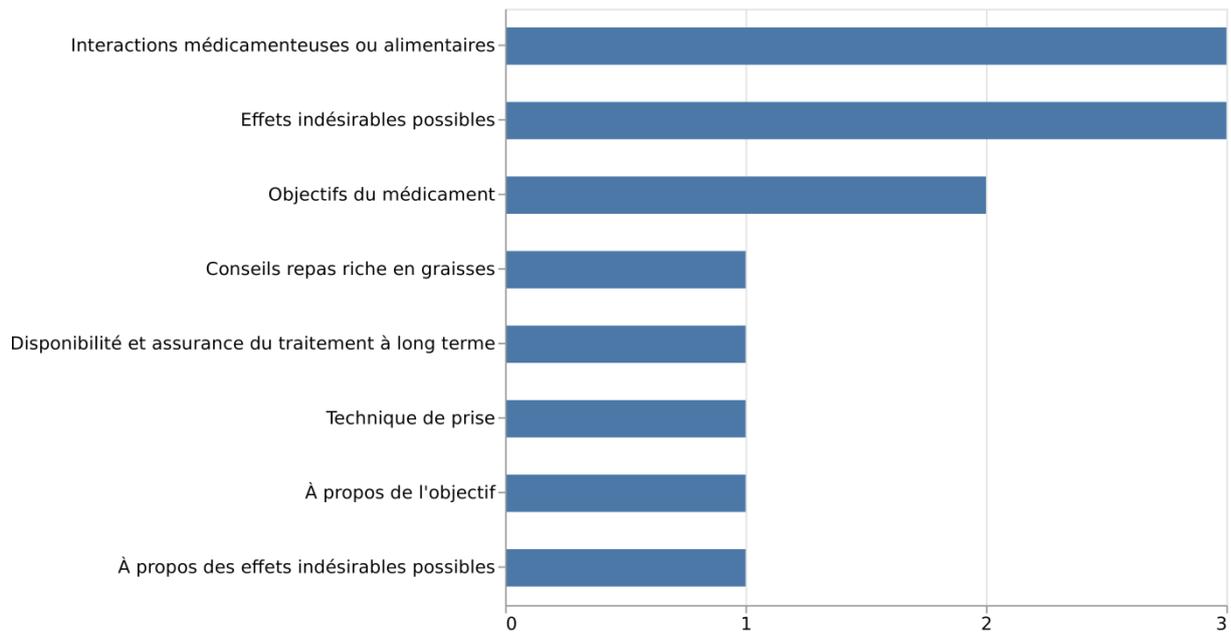


Figure 24 : Besoins des patients en informations supplémentaires

La question suivante s'intéresse à la possibilité que le patient ait adapté sa prise du traitement par rapport aux recommandations qui lui ont été faites.

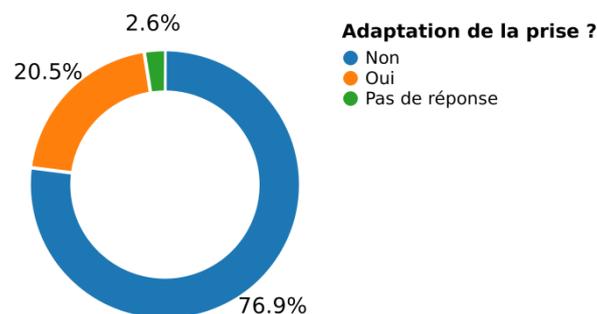


Figure 25 : Proportion de patients ayant adapté la prise de leur médicament

76,9% des patients (n=30) indiquent ne pas avoir entrepris de modifications de la prise de leur traitement. Parmi les 8 patients ayant répondu oui à cette question, certains ont précisé de quelle manière ils adaptent la prise de leur traitement :

- pour Tobi Podhaler, une patiente dit espacer les prises.
- pour Orkambi, 3 patients disent respecter un intervalle de 12 heures entre 2 prises et prendre leur traitement avec plus de matières grasses.

La question suivante d'intéresse au ressenti des patients concernant :

- pour tous les traitements
 - o la facilité de prise du traitement selon la forme du médicament
 - o les horaires des prises du médicament
- pour Orkambi et Kalydeco
 - o la facilité de l'adaptation de la prise du médicament avec une alimentation riche en graisses
- pour Colobreathe et Tobi Podhaler
 - o la facilité de la technique de prise

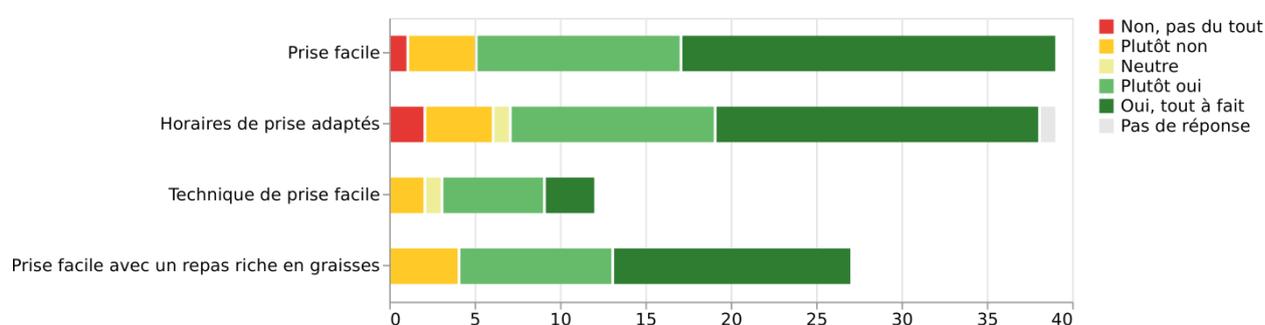


Figure 26 : Ressenti des patients concernant la prise de leur médicament

Le tableau VII présente les résultats obtenus en pourcentage pour les différentes catégories

	Oui	Plutôt non	Non, pas du tout	Neutre	Pas de réponse
La prise sous cette forme est facile	87%	10% (n=4)	3% (n=1)		
Les horaires de prise vous conviennent	79%	10% (n=4)	5% (n=3)	3% (n=1)	n=1
La prise avec un repas riche en graisses est facile à intégrer dans votre quotidien	85%	15% (n=4)			
La technique de prise est facile	75%	17% (n=2)		8% (n=1)	

Tableau VII : Données chiffrées à propos du ressenti des patients concernant la prise de leur traitement

La majorité des patients est donc satisfaite sur ces points. La réponse « Neutre » correspond à des patients ayant coché la partie du tableau située entre la case « Plutôt oui » et « Plutôt non » du questionnaire.

Une patiente prenant Tobi Podhaler a répondu « Non, pas du tout » aux questions « La prise sous cette forme est facile » et « Les horaires de prise vous conviennent », sans laisser de commentaire pour expliquer sa réponse.

Le second patient ayant répondu « Non, pas du tout » à la question sur les horaires de prise est traité par Orkambi. Il n'a pas non plus laissé de commentaire.

3 patients sous Orkambi ont coché la réponse « Plutôt non » à la question sur la facilité de prise sous cette forme car ils ne sont pas satisfaits de l'emballage du médicament. Voici leurs remarques :

- « Les gélules sont très difficiles à sortir des opercules ! Packaging à revoir »
- « L'emballage n'est pas facile à l'usage »
- « La plaquette est difficile à ouvrir »

Concernant les horaires de prise, un patient prenant Orkambi justifie sa réponse par ses horaires de travail décalés : « Je travaille en restauration. Les jours où je travaille, je ne mange pas aux mêmes heures que les jours où je ne travaille pas ».

Enfin, à propos de la technique de prise de Tobi Podhaler, 2 patients évoquent un temps de prise trop long et fastidieux :

- « Le temps est important, les contraintes aussi : après le kiné, espacement de 12 heures entre deux prises »
- « Procédé plus long par rapport à des médicaments à avaler ».

La figure 27 représente le sentiment d'utilité et d'efficacité perçu par les patients à propos de leur traitement.

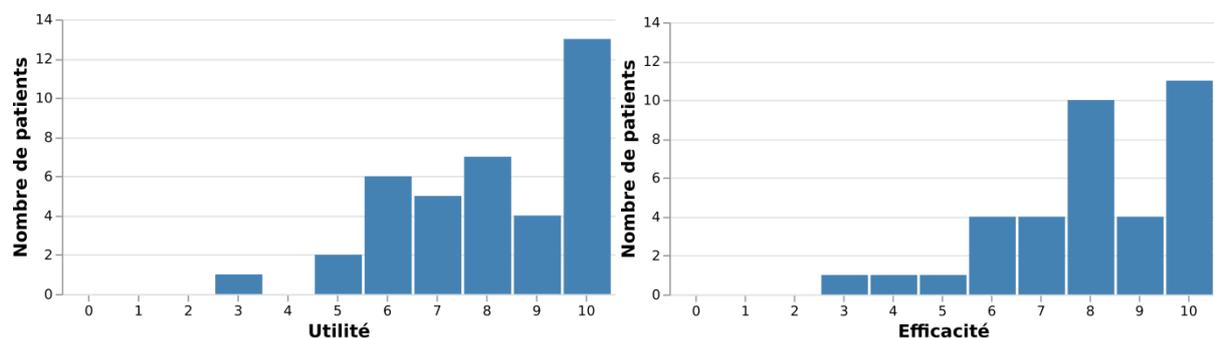


Figure 27 : Sentiment d'utilité et d'efficacité du traitement

L'utilité et l'efficacité moyenne sont de 8,1/10.

La question suivante s'intéresse à l'observance du patient. 36% des patients (n=14) disent ne jamais oublier de prendre leur traitement. 49% des patients l'oublie parfois et 15% l'oublie souvent.

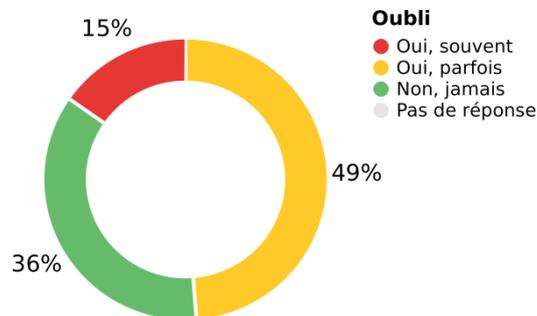


Figure 28 : Fréquence de l'oubli du traitement

Parmi les 25 patients déclarant oublier leur traitement, certains patients ont commenté leur réponse :

- « 5-6 oublis en 3 ans »
- « Je travaille en restauration, ça arrive que je le prenne un peu plus tard »
- « Prises et oublis par période, prises plus régulières lorsque je me sens plus encombré »
- « Très rarement (1 fois par mois) »
- « Très rarement, l'efficacité est telle que je n'oublie pas »
- « Très très très rarement »

La question suivante concerne la facilité ou non pour les patients de penser à prendre leur médicament, et les moyens pouvant les aider à ne pas oublier leur traitement.

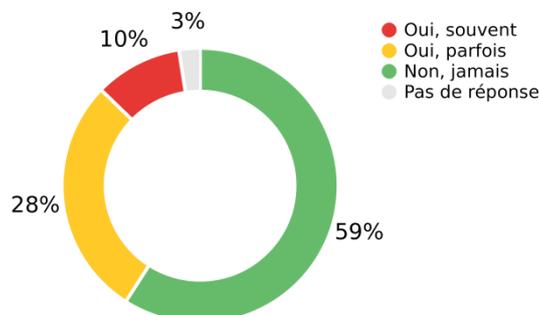


Figure 29 : Difficultés de rappel de la prise du traitement

59% des patients (n= 23) n'ont jamais de difficultés à se souvenir de la prise de leur traitement. 28% des patients ont parfois du mal à y penser et 10% l'oublie souvent.

Les moyens pour ne pas oublier les plus souvent mis en avant sont d’avoir toujours quelques comprimés avec soi et prévoir une boîte de transport pour les médicaments (28% chacun). Puis vient le fait de mettre une alarme sur son téléphone (22%). Certains patients proposent d’autres réponses comme placer les médicaments dans le champ de vision ou encore avoir recours à une application « Médi Rappel ».

Les raisons pour lesquelles les patients sont amenés à oublier de prendre leur traitement sont représentées par la figure 30.



Figure 30 : Raisons entraînant un oubli du traitement de la part du patient

Enfin, la dernière question représente l’objectif même de ce travail, en interrogeant les patients sur les conseils qu’ils pourraient transmettre à un autre patient qui débiterait un traitement par ce médicament. 64% des patients (n=25) ayant rempli un questionnaire ont répondu à cette question.

Puisqu’il s’agit d’une question ouverte, les réponses ont été regroupées en trois catégories, en fonction du ressenti global du patient :

- Réponse positive, encourageant la prise du traitement
- Réponse plus mitigée, le patient émet des réserves quant à la prise de ce traitement
- Réponse négative, termes décourageant la prise du traitement

Une catégorie « Réponse neutre » a également été créée pour les patients n’émettant pas de jugement perceptible à propos de leur traitement.

Parmi les 25 réponses recueillies, aucune n’a été classée dans la catégorie « Réponse négative, termes décourageant la prise du traitement ». Les pourcentages de réponses obtenues en fonction des traitements sont présentés dans le tableau VIII :

	% de réponses	Réponses positives	Réponses mitigées	Réponses neutres
Orkambi	56% (n=14)	71,4% (n=10)	21,4% (n=3)	7,2% (n=1)
Kalydeco	100% (n=2)	100% (n=2)		
Colobreathe	67% (n=2)	100% (n=2)		
Tobi Podhaler	78% (n=7)	43% (n=3)	43% (n=3)	14% (n=1)

Tableau VIII : Caractérisation des réponses obtenues à la question concernant le savoir expérimentiel

Voici quelques exemples de réponses recueillies :

Orkambi	
Réponse positive	« Je lui dirai que je trouve ce traitement vraiment très efficace. »
Réponse mitigée	« [Je lui dirais] de bien s’informer des effets secondaires en début de traitement, et même de ceux qui peuvent potentiellement survenir. »
Réponse neutre	« Mettre une alarme sur son téléphone. Avoir un rythme de repas constant aide à le prendre régulièrement. »

Tableau IX : Exemples de réponses recueillies à la question concernant le savoir expérimentiel, pour Orkambi

Tobi Podhaler	
Réponse positive	« Ne pas l’oublier, ne pas s’inquiéter, médicament efficace. »
Réponse mitigée	« Traitement très pratique mais attention aux effets indésirables (mycose et asthme). »
Réponse neutre	« Le faire <u>lentement</u> en buvant entre chaque prise. »

Tableau X : Exemples de réponses recueillies à la question concernant le savoir expérimentiel, pour Tobi Podhaler

L’intégralité des réponses des patients à cette question est présentée en annexe 7.

2. Réponses spécifiques à certains traitements

a) Orkambi

La spécificité d’Orkambi par rapport aux autres médicaments de l’étude est qu’il n’est disponible qu’en pharmacie hospitalière. Les patients doivent donc être informés de cette particularité.

Tous les patients ayant répondu à un questionnaire sur Orkambi vont effectivement chercher leur traitement en pharmacie hospitalière.

La deuxième particularité d’Orkambi par rapport aux autres traitements est son influence sur l’efficacité de la contraception hormonale chez les femmes. En effet, le lumacaftor présent dans Orkambi est une molécule fortement inductrice enzymatique, qui augmente donc la métabolisation de toute contraception hormonale. Il est donc important pour les femmes de connaître cette interaction médicamenteuse avant de débiter le traitement.

100% des femmes prenant Orkambi ont été informées de ce risque avant la prise du traitement.

b) Kalydeco

La question 5 évoque la nécessité de réaliser des bilans sanguins réguliers pour vérifier la fonction hépatique chez ces patients. Sur les deux patients prenant Kalydeco, seul l'un d'entre eux effectue des bilans sanguins réguliers.

E. Discussion

1. Résultats bruts

La mucoviscidose étant une maladie rare, il est assez difficile d'obtenir un échantillonnage de patient important ; d'autant plus que la zone de diffusion des questionnaires était limitée aux patients suivis à l'hôpital de Nantes. Ainsi, il a fallu 8 mois pour obtenir un nombre significatifs de questionnaires pour Orkambi (n= 25) et Tobi Podhaler (n=9). Concernant Kalydeco et Colobreathe, le très faible échantillonnage de patient ne nous permet pas de formuler de conclusions significatives.

Les résultats obtenus sont tout de même très positifs. De manière générale, on observe une bonne information des patients à l'initiation du traitement (64%). Les retours sont très positifs à propos de la facilité de prise du traitement (87%), de l'adaptation des horaires de prise (79%) et de la prise avec un repas riche en graisse (85%). La technique de prise des traitements inhalés est jugée facile à 75%, ce qui est inhabituel s'agissant des médicaments inhalés utilisés dans le traitement de l'asthme ou de la BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive). Les patients sont assez peu nombreux à ressentir des effets indésirables (31%) et ont un sentiment d'efficacité et d'utilité de leur traitement assez fort, puisque noté à 8,1/10.

A propos de l'observance, les résultats sont plus mitigés. Seuls 36% des patients n'oublient jamais leur traitement et près de la moitié d'entre eux l'oublie parfois. Toutefois, ces résultats sont à mettre en regard des commentaires des patients ; la plupart de ceux ayant répondu « Oui, parfois » précisent que cela arrive « très rarement », « 5-6 oublis en 3 ans ».

De plus, 59% des patients ont répondu n'avoir aucun mal à se souvenir de prendre leur traitement.

Enfin, la dernière question a récolté de nombreux avis jugés positifs, surtout en ce qui concerne Orkambi (71%), Kalydeco (100%) et Colobreathe (100%). On remarque donc que si l'observance apparaît parfois partielle, l'adhésion au traitement semble acquise sans réserve.

Certains points sont plus négatifs et ont retenu notre attention, plus particulièrement à propos des questions et appréhensions que pouvaient avoir les patients à l'initiation du traitement. En effet, 51% des patients ont répondu positivement à cette question. La peur des effets indésirables est la première raison évoquée. On trouve ensuite la prise d'un médicament supplémentaire et la peur d'oublier de prendre le médicament. Ces réactions sont compréhensibles chez ces patients polymédiqués depuis l'enfance.

2. Résultats spécifiques en fonction des traitements

En raison du faible nombre de réponses obtenues pour Kalydeco et Colobreathe, nous détaillerons uniquement les résultats concernant Orkambi et Tobi Podhaler.

a) Orkambi

Les résultats concernant Orkambi sont très positifs. Les patients se sentent bien informés, 88% des patients jugeant les informations suffisantes et compréhensibles et 92% les jugeant adaptées.

En effet, cela se retrouve au niveau des connaissances des patients concernant l'indication de leur traitement et la réaction à adopter en cas d'oubli. 40% des patients ont une bonne compréhension de leur traitement et 36% en ont une compréhension partielle. 56% des patients ont répondu prendre la dose habituelle immédiatement en cas d'oubli constaté dans les 2 heures suivant l'heure de prise prévue.

Orkambi est le seul traitement pour lequel nous avons reçu une réponse fautive concernant l'indication du médicament. Ce patient, un homme de 33 ans, a répondu que l'indication d'Orkambi était de « lutter sur le germe de la mucoviscidose ». Il est donc intéressant

d'étudier les réponses de ce patient aux autres questions. A la question relative à l'oubli constaté 2 heures après l'heure de prise habituelle, ce patient a répondu « attendre la prise suivante ». Dans les faits, il pourrait prendre immédiatement le traitement car l'oubli date de moins de 6 heures.

Quand on s'intéresse aux questions relatives aux informations données à l'initiation du traitement, ce patient répond qu'elles ne sont « pas du tout » suffisantes, « plutôt pas » compréhensibles et « pas du tout » adaptées. Cela correspond aux réponses erronées recueillies précédemment. Toutefois, ce patient n'estime pas avoir besoin d'informations supplémentaires concernant son traitement. Ce patient admet oublier « parfois » son médicament. Il juge l'efficacité et l'utilité d'Orkambi à 10/10 et répond à la dernière question qu'il faut « essayer, pour moi ça a stabilisé ma santé ». On remarque à travers ce patient qu'il y a eu une défaillance au moment de l'initiation du traitement, le patient n'ayant pas reçu des informations suffisamment claires et adaptées pour une compréhension optimale de son traitement. Toutefois, cela n'a pas l'air d'influer sur la perception de ce patient pour son traitement. Il apparaît que ce patient pourrait bénéficier de séances éducatives de façon plus ciblée.

68% des patients déclarent ne pas avoir besoin d'informations supplémentaires. Les patients ayant répondu positivement à cette question demandent des informations à propos :

- des effets indésirables possibles
- des interactions médicamenteuses ou alimentaires possibles
- des objectifs du médicament
- des conseils pour la prise avec un repas riche en graisses
- de la disponibilité et de l'assurance du traitement à long terme

24% des patients interrogés rapportent des effets indésirables, dont certains ne sont pas connus dans le RCP du produit, à savoir une alopécie et une sécheresse oculaire. Il serait donc important de déclarer ces effets indésirables au centre de pharmacovigilance afin d'en étudier l'imputabilité.

On observe également que 48% des patients avaient des appréhensions au moment de l'initiation du traitement et la raison principalement évoquée (par 67 % des patients) est la peur des effets indésirables liés à la prise d'un nouveau traitement.

De plus, une patiente évoque l'importance des effets indésirables ressentis au moment de l'initiation du traitement et met en avant le fait que ceux-ci ne sont plus du tout abordés lors des consultations ultérieures.

On remarque par cette étude que la question des effets indésirables est primordiale pour les patients. Il apparaît donc important pour les professionnels de santé de prendre en compte ces craintes et de discuter de cette problématique à plusieurs reprises avec les patients, à l'initiation et lors du suivi du traitement.

En ce qui concerne la prise du médicament, elle est jugée facile par 92% des patients. 3 patients signalent cependant que l'emballage est difficile à ouvrir et que le packaging devrait être revu. Les horaires de prise conviennent à 80% des patients. 84% d'entre-eux estiment que la prise avec un repas riche en graisse est facile à intégrer dans leur quotidien. Les patients émettant des réserves sur ces points évoquent des horaires de travail en décalé, qui ne sont pas forcément compatibles avec une prise à 12 heures d'intervalle et avec un repas riche en graisses. On peut toutefois préciser à ces patients qu'une collation peut suffire pour permettre une meilleure efficacité d'Orkambi et qu'une période de 6 heures de retard de prise est tolérée.

Enfin, les patients ayant répondu à la question concernant les conseils qu'ils pourraient donner à un autre patient encouragent la prise d'Orkambi à 71%. La majorité des patients juge ce traitement efficace et beaucoup d'entre eux font état d'une amélioration de leur qualité de vie. Cela est confirmé par la note moyenne des patients prenant Orkambi attribuée à l'utilité (8,4/10) et à l'efficacité du traitement (8,3/10) Ces observations sont encourageantes et semblent corroborer les résultats des études d'efficacité précédemment publiées.

b) Tobi Podhaler

Les résultats concernant Tobi Podhaler sont plus mitigés. 77% des patients trouvent les informations reçues suffisantes, adaptées et compréhensibles. En effet, la compréhension du traitement est bonne pour 56% d'entre eux et partielle pour les 44% restants. Toutefois, 56% des patients préfèrent attendre la prise suivante en cas d'oubli de 2 heures alors que la tolérance est de 6 heures. 3 patients estiment avoir besoin d'informations supplémentaires, à propos de la technique de prise, de l'objectif du médicament et des effets indésirables possibles.

Les effets indésirables sont majeurs : 67% des patients en ressentent. Tous font état d'une toux ou d'une irritation de la gorge. Un patient signale également des hémoptysies. Ces effets indésirables sont bien connus pour ce médicament. Ceci est directement dû à la poudre qui arrive sous forme sèche au niveau des voies respiratoires. Il est conseillé aux patients de boire un peu d'eau avant et après la prise pour limiter cet effet indésirable.

On observe également que 67% des patients avaient des appréhensions avant la prise du traitement. La raison la plus fréquemment évoquée est la prise d'un médicament supplémentaire.

L'évaluation du dispositif de prise était une donnée importante de cette étude concernant Tobi Podhaler. On remarque que 66% des patients estime la technique de prise facile et les horaires de prise adaptés. 1 patient trouve que la prise est rapide, alors que 2 autres patients trouvent que cette technique est longue, surtout en comparaison avec des médicaments à avaler. On notera également que tous les patients interrogés reconnaissent oublier leur traitement. Cela intervient même régulièrement pour 33% des patients. Parmi les raisons évoquées, les effets secondaires en sont responsables pour 2 patients.

Enfin, les réponses à la question explorant le savoir expérientiel sont moins bonnes par rapport aux autres traitements étudiés. Seuls 43% des patients émettent un avis positif sur leur traitement et autant ont un avis mitigé. Les effets indésirables de Tobi Podhaler sont grandement responsables de ces observations. Toutefois, les patients jugent leur traitement utile et efficace avec des moyennes respectives de 7,1 et 7,3/10.

Cette étude permet de mettre en lumière la fréquence importante des effets indésirables chez les patients prenant Tobi Podhaler. Ceci est un véritable problème car des patients « oublient » volontairement de prendre leur traitement pour éviter ces effets secondaires. Si cela arrive régulièrement, l'efficacité de ce traitement antibiotique peut s'en trouver compromise et des résistances de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent survenir. Il est donc important de trouver des moyens permettant de limiter ces effets indésirables. A ce propos, une patiente conseille effectivement de boire de l'eau entre chaque prise et d'inspirer le médicament lentement.

3. Limites

Plusieurs limites peuvent être posées concernant cette étude.

Nous avons remarqué lors de l'étude des résultats que de nombreux patients de sexe masculin ne répondaient pas aux questions 6 à 8 du questionnaire concernant Orkambi. En effet, la question 6 était destinée uniquement aux femmes, puisqu'elle traitait de la contraception hormonale. Cela était précisé au dessus de la question et l'ensemble était écrit en italique. Cependant, cette particularité de syntaxe n'était pas très visible à l'impression et de nombreux hommes ont considéré que toutes les questions consécutives jusqu'à la page suivante ne leur étaient pas adressées. On remarque donc un taux d'abstention de réponse important aux questions concernant les informations délivrées et la source de ces informations. 8 hommes n'ont pas répondu à ces questions, ce qui représente 32% des réponses totales aux questionnaires concernant Orkambi.

Cette étude était destinée uniquement aux patients adultes suivis au centre hospitalier de Nantes. Il serait intéressant d'étendre le recueil de données aux autres CRCM français afin de recueillir des résultats plus significatifs avec des effectifs de patients plus importants.

Nous avons reçu peu de réponses pour deux des médicaments étudiés, ce qui ne permet pas de tirer de conclusions significatives. Pour Kalydeco, cela s'explique par l'indication très spécifique à certaines mutations du gène CFTR. En effet, seuls 8 patients adultes sont traités par Kalydeco à Nantes. Avec 2 réponses, cela représente déjà 25% des patients. Concernant Colobreathe, nous n'avons recueilli que 3 questionnaires.

Enfin, le but final de cette étude était de recueillir des conseils propres aux patients ayant l'expérience de ces quatre traitements, afin d'enrichir les informations délivrées par les professionnels de santé aux nouveaux patients, à l'initiation de ces mêmes médicaments. Nous avons recueilli très peu de conseils, mais plutôt l'avis des patients à propos de leur traitement et les effets apportés par le médicament en question. Les quelques conseils de prise effectivement partagés par les patients de l'étude sont les suivants :

A propos d'Orkambi :

- « Avoir un rythme de repas constant aide à le prendre régulièrement »

A propos de Tobi Podhaler :

- « Le faire lentement en buvant entre chaque prise »
- « Le prendre rigoureusement dès le départ permet de se rendre compte de ses effets bénéfiques et pousse à y penser »
- « Se prévoir du temps libre pour les doses matin et soir »

4. Perspectives

Bien que la majorité des patients se sente bien informée, on note tout de même que 32% des patients prenant Orkambi auraient besoin d'informations supplémentaires. Pour poursuivre ce travail, il pourrait être intéressant de réaliser des fiches regroupant les réponses aux questions subsidiaires des patients, en y intégrant les conseils que nous avons pu récolter.

De plus, en étendant cette étude aux autres CRCM français, la base de données permettant la conception de ces fiches n'en serait que plus complète et pertinente.

Conclusion

L'arrivée des médicaments ciblant directement la protéine CFTR a permis une réelle amélioration de la qualité de vie des patients et les résultats obtenus dans cette étude semblent le confirmer. L'association lumacaftor/ivacaftor et l'ivacaftor concernent pour l'instant peu de patients, mais les résultats encourageants pour ces deux traitements ont permis de poursuivre les recherches à d'autres correcteurs comme le tezacaftor, permettant une prise en charge d'autres types de mutations du gène CFTR.

En effet, l'association lumacaftor/ivacaftor permet une amélioration réelle de la qualité de vie des patients, qui encouragent pour la plupart la prise de ce traitement. Toutefois, ces médicaments sont responsables d'un certain nombre d'effets indésirables. C'est pourquoi on se tourne actuellement vers d'autres correcteurs que le lumacaftor.

Des études ont également mis en évidence une augmentation bien plus importante du VEMS et une diminution des effets indésirables en utilisant des trithérapies. De plus, l'utilisation de différents correcteurs et potentialisateurs permettrait de traiter environ 90% des patients, en ciblant la plupart des mutations actuellement identifiées comme responsables de la maladie. On peut donc penser qu'en initiant ces traitements au plus près du diagnostic, la qualité et l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose pourrait, à terme, s'approcher de la population générale.

Cependant, la principale difficulté dans la généralisation de ces traitements est leur coût important. On estime aujourd'hui qu'un traitement par lumacaftor/ivacaftor aurait un coût annuel d'1 million d'euros par patient, ce qui représente une charge importante pour notre système de soin français, et qui paraît inenvisageable pour une grande partie de pays défavorisés.

Enfin, le développement des programmes d'ETP en mucoviscidose, en liaison avec les associations de patients, constitue une piste intéressante pour accompagner les patients tout au long de leur prise en charge, en prêtant suffisamment d'attention aux informations relatives aux médicaments.

Bibliographie

1. Burgel P-R. Évolutions épidémiologiques de la mucoviscidose en France: perspectives à 10 ans. Arch Pédiatrie. 2016;23(12):12S4–12S8.
2. Burgel P-R, Fajac I. Cystic fibrosis: Current aspects and perspectives. Presse Médicale. juin 2017;46(6):e85-6.
3. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel P-R. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. Presse Médicale. juin 2017;46(6):e87-95.
4. Institut Pasteur. Fiche maladie - Mucoviscidose [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
5. Inserm. Dossier d'information - Mucoviscidose : des pistes thérapeutiques encourageantes [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>
6. Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2017. Vaincre la mucoviscidose; 2019.
7. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. Int J Biochem Cell Biol. juill 2014;52:94-102.
8. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. 2017;8:9.
9. Férec C, Scotet V, Beucher J, Corvol H. Génétique et gènes modificateurs, formes atypiques et rares. Arch Pédiatrie. mai 2012;19:S3-7.
10. Li H, Pesce E, Sheppard DN, Singh AK, Pedemonte N. Therapeutic approaches to CFTR dysfunction: From discovery to drug development. J Cyst Fibros. mars 2018;17(2):S14-21.
11. Zegarra-Moran O, Galiotta LJV. CFTR pharmacology. Cell Mol Life Sci. janv 2017;74(1):117-28.
12. Genome Research Limited. What is cystic fibrosis? An illustration to show normal and mutant CFTR channels, with cross-sections of the effect on the airway. [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-cystic-fibrosis>
13. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis. Arch Bronconeumol Engl Ed. avr 2014;50(4):146-50.
14. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. juill 2014;13(4):403-9.
15. Leneveu M-C. Les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRC-M) : du dépistage néonatal au dépistage anténatal. Éthique Santé. sept 2013;10(3):130-6.
16. Raverdy A, Coste M-H. 40 ans de dépistage néonatal - Colloque AFDPHE. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant; 2013.
17. Munck A, Houssin E, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose: le point depuis sa généralisation en France. Arch Pédiatrie. 2008;15(5):741–743.

18. Paterlini Bréchet P, Mouawia H, Saker A. Diagnostic prénatal non invasif de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. janv 2011;18(1):111-8.
19. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. Presse Médicale. juin 2017;46(6):e97-108.
20. Hadj Fredj S, Ouali F, Siala H, Bibi A, Othmani R, Dakhlaoui B, et al. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis: 10-years experience. Pathol Biol. juin 2015;63(3):126-9.
21. Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. Presse Médicale. juin 2017;46(6):e125-38.
22. Somayaji R, Ramos KJ, Kapnadak SG, Aitken ML, Goss CH. Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). Presse Médicale. juin 2017;46(6):e109-24.
23. Edelman A, Sallenave J-M. Cystic fibrosis, a multi-systemic mucosal disease: 25 years after the discovery of CFTR. Int J Biochem Cell Biol. juill 2014;52:2-4.
24. Hurley MN, Smyth AR. Optimising respiratory health in children with cystic fibrosis. Paediatr Child Health. avr 2015;25(4):165-71.
25. 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.
26. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. J Cyst Fibros. juill 2015;14(4):419-30.
27. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. Arch Pédiatrie. mai 2012;19:S17-9.
28. Fayon M, Ladipo Y, Galodé F, Debelleix S, Reix P. Atteinte respiratoire précoce dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. déc 2016;23(12):12S9-14.
29. Sarles J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose : approche physiopathologique. Arch Pédiatrie. mai 2012;19:S20-2.
30. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. déc 2016;23(12):12S21-32.
31. Debray D, Mas E, Munck A, Gérardin M, Clouzeau H. Atteinte hépatique, digestive, prise en charge nutritionnelle et troubles de l'oralité chez l'enfant atteint de mucoviscidose. Arch Pédiatrie. déc 2016;23(12):12S15-20.
32. Debray D. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. mai 2012;19:S23-6.
33. Abraham JM, Taylor CJ. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. J Cyst Fibros. nov 2017;16:S40-9.
34. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros. nov 2017;16:S32-9.

35. Regard L, Lafoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel P-R. Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev Pneumol Clin.* oct 2018;74(5):279-91.
36. Braun C, Bacchetta J, Reix P. Maladie osseuse liée à la mucoviscidose : mise au point. *Arch Pédiatrie.* août 2016;23(8):857-66.
37. Castanet M, Wieliczko M-C. Les complications endocriniennes de la mucoviscidose chez l'enfant. *Arch Pédiatrie.* mai 2012;19:S27-9.
38. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility: *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 2013;25(3):167-72.
39. Marguet C, Durieu I. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. 2017.
40. Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, Brouard J, Weiss L, Wizla N, et al. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* juin 2014;21(6):654-62.
41. Delaunay J-P. Kinésithérapie respiratoire chez l'enfant atteint de mucoviscidose. 2019;8:9.
42. Reeves EP, Molloy K, Pohl K, McElvaney NG. Hypertonic Saline in Treatment of Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. *Sci World J.* 2012;2012:1-11.
43. Réseau EMERAA. Serum sale hypertonique a 7% [Internet]. 2018 [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: https://www.muco-emera.org/wp-content/uploads/2017/10/2018_05_SSH.pdf
44. Yang CL, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* janv 2017;21:65-7.
45. e-Vidal [Internet]. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
46. Dubus J-C, Bassinet L, Chedeveigne F, Delaisi B, Desmazes-Dufeu N, Reychler G, et al. Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ? *Rev Mal Respir.* avr 2014;31(4):336-46.
47. Timone-Enfants C. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. 2008;10.
48. ANSM - Répertoire des spécialités pharmaceutiques - COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65931808>
49. Pharmacie de l'Hopital Laënnec, Nantes. Mode d'administration des thérapeutiques inhalées. 2017.
50. ANSM - Répertoire des spécialités pharmaceutiques - TOBI PODHALER 28mg, poudre pour inhalation en gélule [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60565723>
51. Waters V, Smyth A. Cystic fibrosis microbiology: Advances in antimicrobial therapy. *J Cyst Fibros.* sept 2015;14(5):551-60.

52. Durupt S, Nove Josserand R, Durieu I. Actualité thérapeutique dans la mucoviscidose. *Rev Médecine Interne*. juin 2014;35(6):388-92.
53. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 1 sept 2013;22(129):205-16.
54. Sardet A. Infections à *Staphylococcus aureus* : quand et comment traiter ? *Rev Mal Respir*. 2003;5.
55. Amoureux L, Bador J, Siebor E, Taillefumier N, Fanton A, Neuwirth C. Epidemiology and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: First French data. *J Cyst Fibros*. mars 2013;12(2):170-6.
56. Samson C, Tamalet A, Thien HV, Taytard J, Perisson C, Nathan N, et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. août 2016;117:1-6.
57. Derelle J. Strategies anti-inflammatoires dans la mucoviscidose Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. :6.
58. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001505.pub3>
59. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2013;187(7):680-9.
60. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. mai 2012;19:S36-9.
61. Wilschanski M, Kalnins. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther*. juin 2012;151.
62. Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. *Nutr Clin Métabolisme*. févr 2014;28(1):12-6.
63. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver Disease in Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. mars 2014;15(1):69-74.
64. Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. nov 2017;16:S87-93.
65. Lebecque O, Leal T, Lebecque P. Mucoviscidose : le tournant des modulateurs. 2018;11.
66. Hubert D, Bui S, Marguet C, Colomb-Jung V, Murriss-Espin M, Corvol H, et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. *Rev Mal Respir*. oct 2016;33(8):658-65.
67. Vertex' Orkambi medication package is Compliance Package of the Year [Internet]. *Pharmaceutical Commerce*. 2016 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://pharmaceuticalcommerce.com/manufacturing-and-packaging/vertex-orkambi-medication-package-compliance-package-year/>

68. Bui S, Macey J, Fayon M, Bihouée T, Burgel P-R, Colomb V, et al. Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. déc 2016;23(12):12S47-53.
69. Horsley A, Barry P. Orkambi in patients with severe disease — Bumps in the road to CFTR modulation. *J Cyst Fibros*. mai 2017;16(3):311-2.
70. Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, Prévotat A, Bassinet L, et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*. mai 2017;16(3):388-91.
71. Vaincre la Mucoviscidose. FAQ : Essais cliniques et accès aux traitements innovants. 2019.
72. Kalydeco 50mg - Granulés en sachet [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/50g-kalydeco.jpg>
73. Kalydeco 150mg - Comprimés pelliculés [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/industrie/imgsmed/image_3359.jpg
74. Balfour-Lynn IM. Clinical papers of the year 2018 – Cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. avr 2019 [cité 27 juill 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152605421930034X>
75. Symdeko (tezacaftor/ivacaftor) Tablets [Internet]. [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210491Orig1s000TOC.cfm
76. Sala MA, Jain M. Tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2 sept 2018;12(9):725-32.
77. European Medicines Agency (EMA). Aperçu de Symkevi et pourquoi il est autorisé dans l'Union Européenne (UE). 2018.
78. Macey J, Burgel P-R, Marchand C, Dufeu N. Transplantation pulmonaire et mucoviscidose. *Rev Mal Respir Actual*. sept 2016;8(3):213-6.
79. Ledroit M, Megne Wabo M, Berroneau A, Dromer C, Xuereb F, Breilh D. La greffe pulmonaire et ses traitements. *Actual Pharm*. juin 2017;56(567):37-42.
80. Philippe B, Dromer C, Mornex J-F, Velly J-F, Stern M. Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients ? *Rev Mal Respir*. avr 2009;26(4):423-35.
81. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
82. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
83. David V, Iguenane J, Ravilly S, Berville C, Douaud P, Chailleux D, et al. Éducation thérapeutique et mucoviscidose de l'enfant : compétences, objectifs et conducteurs. *Arch Pédiatrie*. juin 2008;15(5):750-2.
84. GETHEM - Education Thérapeutique et Mucoviscidose [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://educationtherapeutique.muco-cftr.fr/index.php>

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'information à propos de l'enquête réalisée, destinée aux patients



PREAMBULE A L'ENQUETE CONCERNANT LE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE PAR ORKAMBI, KALYDECO, COLOBREATHE ET TOBI PODHALER ; A DESTINATION DES PATIENTS

Bonjour, je suis étudiante en pharmacie et dans le cadre de ma thèse d'exercice, je réalise une enquête sur certains médicaments utilisés dans la prise en charge de la mucoviscidose : Orkambi, Kalydeco, Colobreathe et Tobi Podhaler.

L'objectif de cette enquête est de savoir si, en tant que professionnels de santé, nous avons réussi à vous transmettre les bonnes informations pour vous aider à prendre votre traitement de façon autonome et appropriée. J'aimerais donc connaître les informations que vous avez reçues concernant votre traitement ainsi que vos habitudes de prise.

Enfin, j'aimerais mettre à profit votre vécu et votre expérience à propos de votre traitement, dans le but de réaliser une fiche conseil qui pourrait être transmise aux patients qui débuteraient un traitement par l'un de ces 4 médicaments. La dernière question de cette enquête est prévue à cet effet.

Pour cela, je vous invite à répondre à un questionnaire composé d'une vingtaine de questions et d'une durée d'environ 5 à 10 minutes. Il existe 1 questionnaire par molécule. Si vous prenez plusieurs traitements parmi Orkambi, Kalydeco, Colobreathe et Tobi Podhaler ; vous pouvez remplir plusieurs questionnaires.

Les résultats seront anonymisés avant d'être analysés pour la rédaction de ma thèse. Les réponses que vous me confiez sont confidentielles. Soyez assurés qu'aucun jugement de valeur ne sera porté quelles que soient vos réponses aux questions. Vous pouvez vous exprimer en toute franchise, cette analyse permettra aux équipes de soins d'apporter des améliorations si le besoin s'en fait sentir.

Par ailleurs, vous serez informés des résultats de cette enquête.

Je vous remercie pour votre participation.

Lauranne Vandepoutte

Annexe 2 : Fiche d'information à propos de l'enquête réalisée, destinée aux professionnels de santé



**PREAMBULE A L'ENQUETE CONCERNANT LE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE
PAR ORKAMBI, KALYDECO, COLOBREATHE ET TOBI PODHALER ; A DESTINATION DES
PROFESSIONNELS DE SANTE**

Bonjour, je suis étudiante en pharmacie et dans le cadre de ma thèse d'exercice, je réalise une enquête sur certains médicaments utilisés dans la prise en charge de la mucoviscidose : Orkambi, Kalydeco, Colobreathe et Tobi Podhaler.

Les 3 objectifs principaux de cette enquête sont :

- de savoir si les patients ont les bonnes informations concernant leur traitement
- de savoir s'ils prennent correctement leur traitement
- de mettre à profit leur savoir expérientiel concernant leur traitement, dans le but de réaliser une fiche regroupant les « conseils des patients » pour chacune de ces molécules.

J'ai donc réalisé un questionnaire par molécule, composé d'une vingtaine de questions fermées ou à réponse courte, et d'une dernière question ouverte qui a pour but de recueillir leur avis. Si les patients prennent plusieurs traitements parmi Orkambi, Kalydeco, Colobreathe et Tobi Podhaler, ils sont invités à remplir plusieurs questionnaires.

Je vous sollicite donc pour m'aider à diffuser ces questionnaires auprès de vos patients, lorsqu'ils sont en salle d'attente ou à l'occasion d'une hospitalisation de jour.

Les résultats seront anonymisés avant d'être analysés pour la rédaction de ma thèse. Par ailleurs, vous serez informés des résultats de cette enquête.

Je vous remercie pour votre participation.

Lauranne Vandepuette

Annexe 3 : Questionnaire remis aux patients à propos d'Orkambi



ENQUETE SUR VOTRE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE PAR ORKAMBI

Nom :	Prénom :	Date :
Sexe :	Âge :	

1. Depuis combien de temps prenez-vous Orkambi ?

- < 3 mois
- 3 mois – 1 an
- > 1 an

2. D'après vous, à quoi sert ce médicament ?

3. Vous constatez que vous avez oublié votre médicament 2h après l'heure de prise habituelle. Que faites-vous ?

- Je prends la dose habituelle immédiatement
- J'attends la prise suivante
- Je prends la moitié de la dose habituelle
- Autre (précisez) : _____
- Je ne sais pas

4. Rencontrez-vous des effets indésirables que vous attribuez à Orkambi ?

- Oui (précisez lesquels) : _____
- Non, aucun

5. Où allez-vous chercher Orkambi ?

Pour les femmes uniquement :

6. Vous a-t-on informé de l'inefficacité de la contraception hormonale avec Orkambi ?

- Oui
- Non

7. Avez-vous eu ces informations quand vous avez débuté ce traitement ?

- Oui, en totalité
- Oui, en partie
- Non

8. Qui vous a donné ces informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Professionnel de santé
- Livret d'information donné par l'hôpital
- Notice du médicament
- Autre patient
- Vidéo explicative
- Site internet officiel (Vaincre la muco, site du laboratoire, ...)
- Autre site internet (forum de discussion, blog, ...)
- Autre (précisez) : _____

9. Avez-vous des questions ou appréhensions particulières à propos d'Orkambi ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui
- Peur des effets indésirables
 - Prise d'un médicament supplémentaire
 - Horaire des prises
 - Peur d'oublier de le prendre
 - Problèmes de compréhension du traitement
 - Autre raison (précisez) : _____
- Non, aucune

10. Pensez-vous que les informations délivrées par les professionnels de santé sont :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
Suffisantes				
Compréhensibles				
Adaptées				
Commentaires :				

11. Avez-vous actuellement besoin d'autres informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui, à propos :
- De l'objectif de ce médicament
 - De la dose à prendre
 - De conseils pour la prise avec un repas riche en graisses
 - Des effets indésirables possibles
 - Des interactions médicamenteuses ou alimentaires possibles
 - Autre (précisez) : _____
- Non, aucune

12. Avez-vous adapté la prise d'Orkambi par rapport aux recommandations qui vous ont été faites ?

- Oui (précisez de quelle manière) : _____
- Non

13. Concernant la prise d'Orkambi, pensez-vous que :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
La prise sous cette forme est facile				
La prise avec un repas riche en graisses est facile à intégrer dans votre quotidien				
Les horaires de prise vous conviennent				
Commentaires :				

14. Comment jugez-vous l'utilité d'Orkambi sur une échelle de 0 à 10 ?

Inutile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très utile

15. Comment jugez-vous l'efficacité d'Orkambi sur une échelle de 0 à 10 ?

Inefficace 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très efficace

16. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre Orkambi ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

Commentaires :

17. Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre Orkambi ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

18. Si oui, quel(s) moyen(s) pourraient vous aider à ne pas oublier Orkambi ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Mettre une alarme sur mon téléphone
- Prévoir une boîte de transport pour mes médicaments avant de partir de chez moi
- Avoir toujours quelques comprimés avec moi
- Autre (précisez) : _____

19. Pour quelle(s) raison(s) vous arrive-t-il de ne pas prendre votre traitement ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- J'ai tout simplement oublié
- Je n'étais pas chez moi
- Il y a eu du changement dans mes habitudes quotidiennes
- J'ai eu des problèmes à le prendre aux horaires prescrits
- J'étais malade/ Je ne me sentais pas bien
- Je voulais éviter les effets secondaires
- J'ai trop de médicaments à prendre
- J'ai l'impression que mon traitement n'est pas efficace
- J'ai l'impression que mon traitement est toxique/dangereux
- Je n'ai pas bien compris les instructions de prise
- Je n'avais plus de médicaments /problème de renouvellement d'ordonnance
- Autre raison (précisez) : _____

20. Grâce à votre expérience personnelle de la prise d'Orkambi, que diriez-vous à un patient qui débiterait ce traitement ?

Réponse libre :

Ce questionnaire vous a-t-il semblé utile ?

0 -----10
Non Oui

Autre commentaire libre :

Annexe 4 : Questionnaire remis aux patients à propos de Kalydeco



ENQUETE SUR VOTRE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE PAR KALYDECO

Nom :	Prénom :	Date :
Sexe :	Âge :	

1. Depuis combien de temps prenez-vous Kalydeco ?

- < 3 mois
- 3 mois – 1 an
- > 1 an

2. D'après vous, à quoi sert ce médicament ?

3. Vous constatez que vous avez oublié votre médicament 2h après l'heure de prise habituelle. Que faites-vous ?

- Je prends la dose habituelle immédiatement
- J'attends la prise suivante
- Je prends la moitié de la dose habituelle
- Autre (précisez) : _____
- Je ne sais pas

4. Rencontrez-vous des effets indésirables que vous attribuez à Kalydeco ?

- Oui (précisez lesquels) : _____
- Non, aucun

5. Faites-vous des bilans sanguins réguliers depuis que vous prenez Kalydeco ?

- Oui
- Non

6. Avez-vous eu ces informations quand vous avez débuté ce traitement ?

- Oui, en totalité
- Oui, en partie
- Non

7. Qui vous a donné ces informations ? (*Plusieurs réponses possibles*)

- Professionnel de santé
- Livret d'information donné par l'hôpital
- Notice du médicament
- Autre patient
- Vidéo explicative
- Site internet officiel (Vaincre la muco, site du laboratoire, ...)
- Autre site internet (forum de discussion, blog, ...)
- Autre (précisez) : _____

8. Avez-vous des questions ou appréhensions particulières à propos de Kalydeco ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui
- Peur des effets indésirables
 - Prise d'un médicament supplémentaire
 - Horaire des prises
 - Peur d'oublier de le prendre
 - Problèmes de compréhension du traitement
 - Autre raison (précisez) : _____
- Non, aucune

9. Pensez-vous que les informations délivrées par les professionnels de santé sont :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
Suffisantes				
Compréhensibles				
Adaptées				
Commentaires :				

10. Avez-vous actuellement besoin d'autres informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui, à propos :
- De l'objectif de ce médicament
 - De la dose à prendre
 - De conseils pour la prise avec un repas riche en graisses
 - Des effets indésirables possibles
 - Des interactions médicamenteuses ou alimentaires possibles
 - Autre (précisez) : _____
- Non, aucune

11. Avez-vous adapté la prise de Kalydeco par rapport aux recommandations qui vous ont été faites ?

- Oui (précisez de quelle manière) : _____
- Non

12. Concernant la prise de Kalydeco, pensez-vous que :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
La prise sous cette forme est facile				
La prise avec un repas riche en graisses est facile à intégrer dans votre quotidien				
Les horaires de prise vous conviennent				
Commentaires :				

13. Comment jugez-vous l'utilité de Kalydeco sur une échelle de 0 à 10 ?

Inutile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très utile

14. Comment jugez-vous l'efficacité de Kalydeco sur une échelle de 0 à 10 ?

Inefficace 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très efficace

15. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre Kalydeco ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

Commentaires :

16. Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre Kalydeco ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

17. Si oui, quel(s) moyen(s) pourraient vous aider à ne pas oublier Kalydeco ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Mettre une alarme sur mon téléphone
- Prévoir une boîte de transport pour mes médicaments avant de partir de chez moi
- Avoir toujours quelques comprimés avec moi
- Autre (précisez) : _____

18. Pour quelle(s) raison(s) vous arrive-t-il de ne pas prendre votre traitement ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- J'ai tout simplement oublié
- Je n'étais pas chez moi
- Il y a eu du changement dans mes habitudes quotidiennes
- J'ai eu des problèmes à le prendre aux horaires prescrits
- J'étais malade/ Je ne me sentais pas bien
- Je voulais éviter les effets secondaires
- J'ai trop de médicaments à prendre
- J'ai l'impression que mon traitement n'est pas efficace
- J'ai l'impression que mon traitement est toxique/dangereux
- Je n'ai pas bien compris les instructions de prise
- Je n'avais plus de médicaments /problème de renouvellement d'ordonnance
- Autre raison (précisez) : _____

19. Grâce à votre expérience personnelle de la prise de Kalydeco, que diriez-vous à un patient qui débiterait ce traitement ?

Réponse libre :

Ce questionnaire vous a-t-il semblé utile ?

010
Non Oui

Autre commentaire libre :

Annexe 5 : Questionnaire remis aux patients à propos de Colobreathe



ENQUETE SUR VOTRE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE PAR COLOBREATHE

Nom :	Prénom :	Date :
Sexe :	Âge :	

1. Depuis combien de temps prenez-vous Colobreathe ?

- < 3 mois
- 3 mois – 1 an
- > 1 an

2. D'après vous, à quoi sert ce médicament ?

3. Vous constatez que vous avez oublié votre médicament 2h après l'heure de prise habituelle. Que faites-vous ?

- Je prends la dose habituelle immédiatement
- J'attends la prise suivante
- Je prends la moitié de la dose habituelle
- Autre (précisez) : _____
- Je ne sais pas

4. Rencontrez-vous des effets indésirables que vous attribuez à Colobreathe ?

- Oui (précisez lesquels) : _____
- Non, aucun

5. Avez-vous eu ces informations quand vous avez débuté ce traitement ?

- Oui, en totalité
- Oui, en partie
- Non

6. Qui vous a donné ces informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Professionnel de santé
- Livret d'information donné par l'hôpital
- Notice du médicament
- Autre patient
- Vidéo explicative
- Site internet officiel (Vaincre la muco, site du laboratoire, ...)
- Autre site internet (forum de discussion, blog, ...)
- Autre (précisez) : _____

7. Aviez-vous des questions ou appréhensions particulières à propos de Colobreathe ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui
 - Peur des effets indésirables
 - Prise d'un médicament supplémentaire
 - Horaire des prises
 - Peur d'oublier de le prendre
 - Problèmes de compréhension du traitement
 - Autre raison (précisez) : _____
- Non, aucune

8. Pensez-vous que les informations délivrées par les professionnels de santé sont :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
Suffisantes				
Compréhensibles				
Adaptées				
Commentaires :				

9. Avez-vous actuellement besoin d'autres informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui, à propos :
 - De l'objectif de ce médicament
 - De la dose à prendre
 - De la technique de prise
 - Des effets indésirables possibles
 - Des interactions médicamenteuses ou alimentaires possibles
 - Autre (précisez) : _____
- Non, aucune

10. Avez-vous adapté la prise de Colobreathe par rapport aux recommandations qui vous ont été faites ?

- Oui (précisez de quelle manière) : _____
- Non

11. Concernant la prise de Colobreathe, pensez-vous que :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
La prise sous cette forme est facile				
La technique de prise est facile				
Les horaires de prise vous conviennent				
Commentaires :				

12. Comment jugez-vous l'utilité de Colobreathe sur une échelle de 0 à 10 ?

Inutile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très utile

13. Comment jugez-vous l'efficacité de Colobreathe sur une échelle de 0 à 10 ?

Inefficace 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très efficace

14. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre Colobreathe ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

Commentaires :

15. Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre Colobreathe ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

16. Si oui, quel(s) moyen(s) pourraient vous aider à ne pas oublier Colobreathe ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Mettre une alarme sur mon téléphone
- Prévoir une boîte de transport pour mes médicaments avant de partir de chez moi
- Autre (précisez) : _____

17. Pour quelle(s) raison(s) vous arrive-t-il de ne pas prendre votre traitement ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- J'ai tout simplement oublié
- Je n'étais pas chez moi
- Il y a eu du changement dans mes habitudes quotidiennes
- J'ai eu des problèmes à le prendre aux horaires prescrits
- J'étais malade/ Je ne me sentais pas bien
- Je voulais éviter les effets secondaires
- J'ai trop de médicaments à prendre
- J'ai l'impression que mon traitement n'est pas efficace
- J'ai l'impression que mon traitement est toxique/dangereux
- Je n'ai pas bien compris les instructions de prise
- Je n'avais plus de médicaments /problème de renouvellement d'ordonnance
- Autre raison (précisez) : _____

18. Grâce à votre expérience personnelle de la prise de Colobreathe, que diriez-vous à un patient qui débiterait ce traitement ?

Réponse libre :

Ce questionnaire vous a-t-il semblé utile ?

010
Non Oui

Autre commentaire libre :

Annexe 6 : Questionnaire remis aux patients à propos de Tobi Podhaler



ENQUETE SUR VOTRE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE PAR TOBI PODHALER

Nom :	Prénom :	Date :
Sexe :	Âge :	

1. Depuis combien de temps prenez-vous Tobi Podhaler ?

- < 3 mois
- 3 mois – 1 an
- > 1 an

2. D'après vous, à quoi sert ce médicament ?

3. Vous constatez que vous avez oublié votre médicament 2h après l'heure de prise habituelle. Que faites-vous ?

- Je prends la dose habituelle immédiatement
- J'attends la prise suivante
- Je prends la moitié de la dose habituelle
- Autre (précisez) : _____
- Je ne sais pas

4. Rencontrez-vous des effets indésirables que vous attribuez à Tobi Podhaler ?

- Oui (précisez lesquels) : _____
- Non, aucun

5. Avez-vous eu ces informations quand vous avez débuté ce traitement ?

- Oui, en totalité
- Oui, en partie
- Non

6. Qui vous a donné ces informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Professionnel de santé
- Livret d'information donné par l'hôpital
- Notice du médicament
- Autre patient
- Vidéo explicative
- Site internet officiel (Vaincre la muco, site du laboratoire, ...)
- Autre site internet (forum de discussion, blog, ...)
- Autre (précisez) : _____

7. Aviez-vous des questions ou appréhensions particulières à propos de Tobi Podhaler ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui
 - Peur des effets indésirables
 - Prise d'un médicament supplémentaire
 - Horaire des prises
 - Peur d'oublier de le prendre
 - Problèmes de compréhension du traitement
 - Autre raison (précisez) : _____
- Non, aucune

8. Pensez-vous que les informations délivrées par les professionnels de santé sont :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
Suffisantes				
Compréhensibles				
Adaptées				
Commentaires :				

9. Avez-vous actuellement besoin d'autres informations ? (Plusieurs réponses possibles)

- Oui, à propos :
 - De l'objectif de ce médicament
 - De la dose à prendre
 - De la technique de prise
 - Des effets indésirables possibles
 - Des interactions médicamenteuses ou alimentaires possibles
 - Autre (précisez) : _____
- Non, aucune

10. Avez-vous adapté la prise de Tobi Podhaler par rapport aux recommandations qui vous ont été faites ?

- Oui (précisez de quelle manière) : _____
- Non

11. Concernant la prise de Tobi Podhaler, pensez-vous que :

	Non, pas du tout	Plutôt non	Plutôt oui	Oui, tout à fait
La prise sous cette forme est facile				
La technique de prise est facile				
Les horaires de prise vous conviennent				
Commentaires :				

12. Comment jugez-vous l'utilité de Tobi Podhaler sur une échelle de 0 à 10 ?

Inutile 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très utile

13. Comment jugez-vous l'efficacité de Tobi Podhaler sur une échelle de 0 à 10 ?

Inefficace 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 → 10 Très efficace

14. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre Tobî Podhaler ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

Commentaires :

15. Avez-vous parfois du mal à vous rappeler de prendre Tobî Podhaler ?

- Oui, parfois
- Oui, souvent
- Non, jamais

16. Si oui, quel(s) moyen(s) pourraient vous aider à ne pas oublier Tobî Podhaler ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Mettre une alarme sur mon téléphone
- Prévoir une boîte de transport pour mes médicaments avant de partir de chez moi
- Autre (précisez) : _____

17. Pour quelle(s) raison(s) vous arrive-t-il de ne pas prendre votre traitement ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- J'ai tout simplement oublié
- Je n'étais pas chez moi
- Il y a eu du changement dans mes habitudes quotidiennes
- J'ai eu des problèmes à le prendre aux horaires prescrits
- J'étais malade/ Je ne me sentais pas bien
- Je voulais éviter les effets secondaires
- J'ai trop de médicaments à prendre
- J'ai l'impression que mon traitement n'est pas efficace
- J'ai l'impression que mon traitement est toxique/dangereux
- Je n'ai pas bien compris les instructions de prise
- Je n'avais plus de médicaments /problème de renouvellement d'ordonnance
- Autre raison (précisez) : _____

18. Grâce à votre expérience personnelle de la prise de Tobî Podhaler, que diriez-vous à un patient qui débiterait ce traitement ?

Réponse libre :

Ce questionnaire vous a-t-il semblé utile ?

0 -----10
Non ----- Oui

Autre commentaire libre :

Annexe 7 : Réponses des patients à la question « Grâce à votre expérience personnelle de la prise de [Nom du médicament], que diriez-vous à un patient qui débiterait ce traitement ? »

A propos d'Orkambi :

- « Go ! »
- « Ce n'est pas LE remède miracle mais il peut potentiellement apporter du mieux. Mais cela reste variable d'un patient à l'autre. Pour ma part, j'ai ressenti un vrai gain (même si augmentation du VEMS modérée) au départ, qui semble se tasser avec le temps. Surement à cause de l'évolution de la maladie. »
- « Il faut tenter l'expérience car les effets sont assez réactifs dans les premiers jours de traitement jusqu'à 6 mois. Je suis une personne assez sportive (vélo de route) j'ai un ressenti d'une puissance physique supplémentaire dans mes efforts. »
- « De le prendre »
- « Mettre une alarme sur le téléphone. Avoir un rythme de repas constant aide à le prendre régulièrement. »
- « De bien s'informer des effets secondaires en début de traitement, et même de ceux qui peuvent potentiellement survenir. »
- « Ce traitement va l'aider à mieux respirer. S'il le tolère, il va reprendre du poids et être en meilleure santé générale. »
- « Je lui dirai que je trouve ce traitement vraiment très efficace »
- « D'essayer, pour moi ça a stabilisé ma santé »
- « C'est embêtant de se déplacer jusqu'à la pharmacie du CHU de Nantes + problèmes d'horaires de la pharmacie. »
- « Amélioration qualité de vie, diminution du besoin en cure IV (dernières en mai 2016 et mai 2019), diminution insuline. Chez moi, pas d'amélioration du poids ni du VEMS. »
- « Au bout de quelques mois, j'ai ressenti une amélioration (EFR en légère hausse, prise de cure d'antibiotiques en diminution). »
- « Il faut l'essayer pour savoir et dépasser ses craintes infondées. »
- « Ce traitement a été efficace pour ma part, j'ai eu une remontée aux EFR depuis le début du traitement il y a 2 ans. »

A propos de Kalydeco :

- « Médicament facile à prendre, n'a pas de goût, facile à avaler, aide à aller mieux »
- « Très facile, aucune contrainte et résultat très satisfaisant »

A propos de Colobreathe :

- « Facile à prendre, peu de contraintes pour le prendre »
- « Colobreathe est un bon médicament »

A propos de Tobi Podhaler :

- « Le faire lentement en buvant entre chaque prise »
- « Le Tobi reste un médicament efficace malgré ses effets indésirables et les contraintes liées à sa prise. Le prendre rigoureusement dès le départ permet de se rendre compte de ses effets bénéfiques et pousse à y penser. »

- « Se prévoir du temps libre pour les doses matin et soir, aide à se sentir mieux. »
- « Traitement très pratique mais attention aux effets secondaires (mycose et asthme) »
- « Traitement très efficace »
- « Ne pas l'oublier, ne pas s'inquiéter, médicament efficace »
- « Si mauvaise réaction, arrêt immédiat »

Vu, le Président du jury,

Edith BIGOT-CORBEL

Vu, le Directeur de thèse,

David FELDMAN

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom – Prénoms : VANDEPEUTTE Lauranne, Inès, Marie

Titre de la thèse : Les nouveaux traitements de la mucoviscidose : retour d'expérience des patients

Résumé de la thèse :

La mucoviscidose est une maladie génétique rare affectant plus de 7 000 patients en France. Le traitement est essentiellement symptomatique, le but étant d'apporter la meilleure qualité de vie aux patients. Toutefois, depuis quelques années, des thérapeutiques innovantes sont apparues, améliorant ainsi de manière significative la prise en charge.

Ce travail s'intéresse à quatre médicaments : Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) et Kalydeco (ivacaftor), potentialisateurs et correcteurs du gène CFTR à l'origine de la maladie ; et deux antibiotiques inhalés sous forme de poudre sèche : Colobreathe (colistiméthate de sodium) et Tobi Podhaler (tobramycine).

Nous avons recueilli les connaissances acquises par les patients grâce à la prise de leur traitement, ceci dans le but de transmettre leur savoir expérientiel à d'autres patients. Pour cela, nous avons élaboré des questionnaires permettant de prendre connaissance de la qualité des informations reçues par les patients, de leur niveau d'observance et de leurs conseils quant à la prise de ces traitements.

Les résultats de cette étude montrent une bonne connaissance des traitements et une satisfaction globale des patients. En effet, la plupart d'entre eux encouragent la prise de ces traitements. Cependant, une part importante des patients interrogés font part d'effets indésirables, démontrant que des progrès sont encore nécessaires pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose.

MOTS CLÉS :

MUCOVISCIDOSE, TRAITEMENTS, ORKAMBI, KALYDECO, COLOBREATHE, TOBI PODHALER

JURY

PRÉSIDENT : Pr. Edith BIGOT-CORBEL, Professeur de biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Dr. David FELDMAN, Pharmacien praticien hospitalier – CHU de Nantes
Dr. Valérie DAVID, Pneumo-pédiatre – CHU de Nantes
Dr. Sylvie JACCARD, Pharmacien praticien hospitalier – CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 16, avenue des Genêts – 44470 Thouaré Sur Loire