

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

Thèse n°65

THÈSE D'EXERCICE
Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par LEA MONTAGU-PINON

**AMELIORATION DE L'OBSERVANCE DES PATIENTS
ADOLESCENTS ATTEINTS D'UNE PATHOLOGIE
ORPHELINE : APPLICATION A LA CYSTINOSE.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2023
Sous la direction de Monsieur Tuloup Vianney (Docteur en Pharmacie)

JURY

Président :

Mme Maupoil-David Véronique (Enseignant chercheur - Université de Tours)

Membres du Jury :

Mr Tuloup Vianney (Assistant Hospitalier Universitaire – CHRU Tours)

Mme Menard Nathalie (Pharmacien d'officine – Dun-Sur-Auron)

Mme Laffez Mathilde (Pharmacien industriel – GSK - Suisse)



ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-FYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mise à jour du 01/09/2022



HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE. BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Viannev	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 13/10/2023

L'étudiant

Montagu-Pinon Léa

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude et mes remerciements aux membres de mon jury et à Madame Véronique Maupoil-David qui a accepté de le présider. A Monsieur Vianney Tuloup, mon directeur de thèse, pour son accompagnement, son temps et ses précieux conseils pour la rédaction, à Madame Nathalie Menard et Mathilde Laffez d'avoir acceptées de faire partie de mon jury, d'avoir lu mon travail, de m'avoir soutenu et d'être présentes pour ma présentation.

A l'ensemble des enseignants de la faculté de Pharmacie de Tours pour m'avoir transmis leur savoir au long de mes six années d'études. Leurs enseignements de qualité ont été essentiels dans ma formation pour faire de moi le pharmacien de demain.

A Madame Christel Becker, directrice du Master Affaires Médicales de Paris Cité de m'avoir donné l'opportunité d'intégrer ce programme que je souhaitais tant. A tous les intervenants qui, au cours d'une année, m'ont partagé leur expertise, leurs conseils et m'ont fait découvrir les différents métiers des affaires médicales, ce qui a confirmé mon envie de poursuivre dans ce domaine.

Je remercie également tous les autres professionnels de santé qui m'ont formé et transmis leurs connaissances au cours de mes différents stages. A Madame Laure Foby, pharmacien chez Vigipharm, pour sa contribution à ma formation dans le domaine des vigilances et de l'information médicale, ainsi que pour m'avoir offert ma première expérience en milieu industriel. A Madame Véronique Météier, pharmacien hospitalier de l'hôpital Clocheville pour m'avoir permis de développer des connaissances relatives aux essais cliniques.

De plus, je tiens à remercier le département médical et notamment Madame Christine Contre qui m'a donné l'opportunité d'effectuer mon année d'alternance au sein du laboratoire Chiesi. A Marine Mylander qui m'a transmis son savoir et qui a toujours su m'aider et répondre à mes questions, à tous les collègues du département pour votre gentillesse, vos conseils et votre patience. A Lauriane Grondin pour avoir partagé mon bureau pendant presque une année et

qui a rendu mes journées plus enjouées. Aux alternants, qui sans vous, cette année aurait été totalement différente.

Un profond merci à l'équipe de la Pharmacie du Beffroi de Dun-Sur-Auron. Tout d'abord, à Madame Morgane Deru qui m'a offert l'opportunité de réaliser mon stage de troisième au sein de cette pharmacie et qui m'a permis de commencer à y travailler dès ma deuxième année d'études en Pharmacie. A Madame Nathalie Menard et Monsieur Emmanuel Ceus qui m'ont fait confiance à leur tour en me permettant de travailler au sein de leur équipe pendant les vacances scolaires et chaque samedi dès que l'occasion se présentait, merci pour votre générosité et votre partage de connaissances quant au métier de pharmacien officinal. Aux pharmaciens adjoints, aux préparatrices et à Stéphanie, qui m'ont vu grandir et apprendre au cours des années, merci d'avoir transformé ce job étudiant en une partie de plaisir, merci pour ces fous rires, j'ai adoré travailler à vos côtés et cela va beaucoup me manquer. A Valérie Dupont, qui plus qu'une collègue est devenue une amie, merci pour ton soutien.

A mes amis d'enfance, à Manon, à Léa S et à Léa F de m'avoir soutenu dans mon projet de devenir Pharmacien, et ce depuis toute petite, d'avoir cru en mes capacités et d'avoir toujours été fiers de moi. A mon amie Tweedle, mon « âme-sœur », qui me supporte quotidiennement et qui m'a supporté tout au long de la rédaction de cette thèse, je te remercie d'être cette personne géniale que tu es, tu vas pouvoir officiellement m'appeler Docteur. A Yassine, pour ton temps passé à relire et corriger cette thèse, merci pour ton soutien, de croire en moi et de toujours me pousser vers le haut, depuis tout ce temps et pour encore très longtemps j'espère.

A mes amis de la faculté de Tours, pour ces bons souvenirs au cours de ces six années, des bancs des amphithéâtres aux nombreuses soirées. A Manon, depuis ce jour à la BU, de notre groupe d'ED à aujourd'hui, merci d'être une amie en or, merci pour ton soutien, ta folie et ta sincérité, à ton tour maintenant ! A Liliana et Mathilde, mes Spies, mes sœurs, je ne vous remercierai jamais assez pour tout, merci d'avoir croisé mon chemin, d'avoir rendues ces longues années d'études plus faciles, d'avoir été présentes dans toutes les étapes, dans les meilleurs comme dans les pires moments. Je suis fière de notre évolution et j'espère que vous êtes fières de moi comme je suis fière de vous. Ce n'est que le début de cette longue amitié.

Un grand merci à ma mère de m'avoir donné l'opportunité de faire les études de mes rêves, merci pour tes encouragements et ta confiance en moi, merci de m'avoir rappelé l'importance

de persévérer même lorsque cela semblait insurmontable, tu as raison, je l'ai fait. Une très grande pensée à mon père qui de là-haut, j'espère, est fier.

Enfin, à mes grands-parents, merci pour votre présence et pour tout ce que vous avez fait pour moi, sans vous je n'en serai pas là aujourd'hui et j'en suis très reconnaissante. Merci d'avoir cru en moi et en mes capacités. Je ne saurai jamais assez vous remercier.

Merci à tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin dans ma formation, de m'avoir poussé à ne pas abandonner, ce qui m'a permis de devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui, sans vous, cela n'aurait pas été possible.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
PARTIE I : LA CYSTINOSE NEPHROPATHIQUE	15
I- QU'EST-CE QUE LA CYSTINOSE ?	15
ÉPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE	15
ETIOLOGIE	15
PHYSIOPATHOLOGIE	17
II- DIAGNOSTIC	24
LE DOSAGE DU TAUX DE CYSTINE INTRA LEUCOCYTAIRES :	25
L'EXAMEN A LA LAMPE A FENTE :	26
LES TESTS GENETIQUES DE DEPISTAGE DES MUTATIONS :	26
III- TRAITEMENTS	27
HISTORIQUE	27
MECANISME D'ACTION :	28
LES DIFFERENTES SPECIALITES	31
LES TRAITEMENTS SPECIFIQUES D'ORGANES	34
IV- SUIVI DES PATIENTS	36
PATIENTS PEDIATRIQUES	37
PATIENTS ADULTES	37
PARTIE II : COMMENT AMELIORER L'OBSERVANCE DES PATIENTS ADOLESCENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES CHRONIQUES ? REVUE DE LA LITTERATURE	40
I- SELF MANAGEMENT	45
II- LA FAMILLE ET LES PAIRS	48
III- L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL	50
IV- L'EDUCATION THERAPEUTIQUE	53
V- LES SOLUTIONS DIGITALES	55
LE SYSTEME DE RAPPELS :	55
LE SUIVI DES SYMPTOMES ET DES PROGRES	57
L'EDUCATION ET LA MOTIVATION :	58
AMELIORER LA COMMUNICATION AVEC LES PROFESSIONNELS DE SANTE :	59

PARTIE III : APPLICATION DES RESULTATS A LA CYSTINOSE, ROLE DES AFFAIRES MEDICALES ET

DEVELOPPEMENT D'OUTILS.....	63
I- L'ANALYSE DES BESOINS.....	63
II- LE RECUEIL D'INFORMATIONS.....	64
LES ETUDES DE MARCHE.....	65
LES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	66
LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	67
III- DEVELOPPEMENT D'OUTILS : LA MISE EN PLACE D'UNE SESSION D'EDUCATION THERAPEUTIQUE	69
LE ROLE DES AFFAIRES MEDICALES :.....	69
MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE.....	70
LE ROLE DU PHARMACIEN.....	74
CONCLUSION :	75
ANNEXES	77
<i>Annexe 1 : Flowchart pouvant être utilisé pour le diagnostic et le suivi ultérieur des patients atteints de cystinose. D'après Wilmer et al - Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment.</i>	<i>77</i>
<i>Annexe 2 : Récapitulatif des articles présents dans la revue de la littérature.....</i>	<i>78</i>
<i>Annexe 3 : Entretien avec un patient atteint de la cystinose néphropathique.....</i>	<i>79</i>
REFERENCES.....	85
LEXIQUE.....	93
ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT.....	95
SIGNATURES	96

LISTE DES ABREVIATIONS

PDS	Professionnel de santé
MSL	Maladie de surcharge lysosomale
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
TFG	Taux de filtration glomérulaire
CTD	Cystéamine (par voie orale)
LI	Libération immédiate
LP	Libération prolongée
EI	Effet indésirable
GI	Gastro-intestinal
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
TSH	Hormone thyroïdienne stimulante
FSH	Hormone folliculostimulante
LH	Hormone lutéinisante
ANR	Apports nutritionnels recommandés
OMS	Organisation mondiale de la santé
ETP	Éducation thérapeutique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
EM	Entretien motivationnel
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
AM	Affaires médicales
ARS	Agence régionale de santé

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SCHEMA D'UNE PAIRE DE CHROMOSOMES, PAR MONTAGU-PINON LEA	16
FIGURE 2 : TRANSMISSION GENETIQUE DE LA CYSTINOSE, D'APRES DARR A. ET AL, J COMMUNITY GENET, 2016.....	17
FIGURE 3 : SCHEMA D'UNE CELLULE D'APRES WWW.GENOME.GOV	18
FIGURE 4 : LE SYSTEME ENDOSOMAL-AUTOPHAGIQUE-LYSOSOMAL, PAR MONTAGU-PINON LEA D'APRES APPELQVIST H. ET AL, J.MOL. CELL, 2013	19
FIGURE 5 : SCHEMA DU LYSOSOME D'UN PATIENT SAIN ET D'UN PATIENT ATTEINT DE LA CYSTINOSE, PAR MONTAGU-PINON LEA	20
D'APRES GAHL. WA AL, NEJM, 2002	20
FIGURE 6 : CRISTAUX DE CYSTINE DANS LES TISSUS DES PATIENTS ATTEINTS DE CYSTINOSE : A : FOIE B : REIN, C : CORNEE, D : MOELLE OSSEUSE, D'APRES NESTEROVA G ET GAHL WA, PEDIATR. NEPHROL, 2008.....	20
FIGURE 7 : ORIGINE ET CONSEQUENCES DE LA DEFORMATION EN COL DE CYGNE, D'APRES CHERQUI S ET COURTOY PJ, NAT. REV. NEPHROL, 2017	22
FIGURE 8 : CHRONOLOGIE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE L'AGE, D'APRES GAHL WA ET AL, NEJM, 2002.....	24
FIGURE 9 : EXAMEN A LA LAMPE A FENTE D'UN GARÇON DE 32 MOIS MONTRANT DES CRISTAUX DE CYSTINE DANS LA CORNEE, D'APRES GAHL ET AL, NEJM, 2002	26
FIGURE 10 : MECANISME D'ACTION DE LA CYSTEAMINE, PAR MONTAGU-PINON LEA D'APRES GAHL. WA AL, NEJM, 2002	28
FIGURE 11 : RESULTATS DE L'ETUDE "CYSTEAMINE THERAPY DELAYS THE PROGRESSION OF NEPHROPATHIC CYSTINOSIS IN LATE ADOLESCENTS AND ADULTS" D'APRES BRODIN-SARTORIUS ET AL, KIDNEY INT, 2012	30
FIGURE 12 : FLOW CHART DE L'EQUATION DE RECHERCHE.	44
FIGURE 13 : RESULTATS DE L'INTERVENTION SUR LA QUALITE DE VIE, L'ADHERENCE ET LE SELF-MANAGEMENT, D'APRES KEVIN B JOHNSON ET AL, J AM MED INFORM ASSOC, 2016.....	56
FIGURE 14 : RESULTATS DE L'ADHERENCE MOYENNE AUX CORTICOÏDES INHALES, D'APRES MOSNAIM G ET AL, J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT, 2015.....	59
FIGURE 15 : RESULTATS DE L'INTERVENTION SUR LE SCORE MARS CHEZ LES PATIENTS PEU OBSERVANTS A L'INCLUSION, D'APRES KOSSE RC. ET AL, RESPIR MED, 2019.....	61
FIGURE 16 : EXEMPLE DE SEANCE D'EDUCATION THERAPEUTIQUE PORTANT SUR LA MALADIE DE LA CYSTINOSE NEPHROPATHIQUE, D'APRES MONTAGU-PINON LEA	73

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE CYSTINOSE.	21
TABLEAU II : VALEURS SEUILS POUR LE DOSAGE DE LA CYSTINE INTRALEUCOCYTAIRE.	25
TABLEAU III : TABLEAU COMPARATIF DES DEUX FORMES DE CYSTEAMINE.	33
TABLEAU IV : RECAPITULATIF DES EXAMENS DE SUIVI DES PATIENTS PEDIATRIQUES ET ADULTES.	38
TABLEAU V : TABLEAU RECAPITULATIF DES TERMES MESH UTILISES POUR LA RECHERCHE PUBMED.	43
46	
TABLEAU VI : RESULTATS A COURT ET LONG TERME DE L'INTERVENTION SUR L'HbA1c, D'APRES TONIA R. NANSEL ET AL, DIABETES CARE, 2007	46
TABLEAU VII : VARIATIONS DE L'HbA1c MOYENNE AVANT ET APRES INTERVENTION, D'APRES CHANNON S ET AL, ARCH DIS CHILD 2003	52

INTRODUCTION

Les maladies rares touchent un nombre restreint de personnes, elles sont définies par leur prévalence, soit le nombre de personnes atteintes dans une population donnée. Le seuil défini pour le continent Européen est d'une personne sur 2000. Il est recensé dans le monde 7000 maladies rares à ce jour ce qui en fait un enjeu de santé publique puisque 4,5% de la population, soit plus de 3 millions de personnes sont concernées en France. (1)

Dans la majorité des cas, les maladies rares sont d'origine génétique mais elles peuvent aussi être infectieuses, auto-immunes ou cancéreuses. Les maladies rares sont des maladies dites graves, chroniques, sévères avec une évolution lente dans le temps. (2)

Le terme « maladie orpheline » quant à lui, est employé pour les maladies rares n'ayant pas de traitements spécifiques ou adéquats disponibles sur le marché. (1,2) Ainsi, toutes les maladies orphelines sont rares mais toutes les maladies rares ne sont pas orphelines.

Tous les patients atteints de maladies rares rencontrent des difficultés concernant le parcours de soin. En effet, le diagnostic, la coordination des soins et l'adhérence thérapeutique sont des points qui posent des problèmes aux patients, d'une part en raison leur vulnérabilité, mais également à cause du manque de connaissances scientifiques et médicales des professionnels de santé (PDS) au sujet de ces pathologies. (2)

Les pathologies rares et orphelines sont associées à un important défi, à savoir l'errance diagnostique, définie comme étant « la période allant de l'apparition des premiers symptômes à la date à laquelle un diagnostic précis est posé ». (3)

En effet, en raison de la rareté de ces maladies et de la méconnaissance de celles-ci, il est courant que les patients rencontrent des difficultés pour obtenir un diagnostic, celui-ci pouvant prendre jusqu'à plusieurs années : pour plus d'un quart des personnes, l'établissement du diagnostic prend plus de 5 ans. Une errance diagnostique prolongée impacte la qualité de vie et entraîne des retards dans la mise en place des traitements ainsi que des complications pouvant être irréversibles, il est important de sensibiliser et d'améliorer les stratégies diagnostiques afin de réduire l'errance diagnostique au maximum. (3)

La cystinose néphropathique, pathologie rare et orpheline constitue le sujet central de cette thèse. Cette pathologie est une maladie lysosomale métabolique héréditaire se caractérisant par l'accumulation excessive de cystine, un acide aminé, dans les lysosomes et affectant particulièrement les reins. Cette maladie étant pluri-systémique, l'accumulation de cystine entraîne également des dommages progressifs dans d'autres organes. (4)

Bien qu'il existe des traitements disponibles sur le marché, les patients aujourd'hui encore font face à des défis importants. L'observance thérapeutique, notamment, peut s'avérer compliquée, en particulier chez les patients adolescents. Celle-ci joue un rôle important dans la gestion de la pathologie qu'est la cystinose et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous effectuerons une revue de la littérature dans le but d'explorer les différentes approches et interventions testées afin améliorer l'observance chez les patients atteints de pathologies chroniques. Celle-ci permettra d'identifier et de s'inspirer des interventions et pratiques prometteuses ayant déjà été mises en place pour les appliquer à la cystinose.

Enfin, dans la dernière partie de cette thèse, nous nous interrogerons sur les besoins spécifiques des patients atteints de cystinose et sur la façon de mettre en place les outils nécessaires pour améliorer l'observance thérapeutique. Nous allons nous concentrer sur l'éducation thérapeutique et proposerons la mise en place de cet outil. Nous aborderons également le rôle du pharmacien, de l'industrie pharmaceutique et notamment des affaires médicales, des professionnels de santé et des associations de patient dans le soutien et la promotion de l'observance.

PARTIE I : LA CYSTINOSE NEPHROPATHIQUE

I- QU'EST-CE QUE LA CYSTINOSE ?

ÉPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE

La cystinose est une maladie de surcharge lysosomale (MSL). Les MSL sont des pathologies rares, orphelines et constituent un groupe d'environ 70 maladies héréditaires. Leur prévalence est approximativement d'1 sur 5000 naissances. (5)

Concernant l'incidence de la cystinose, celle-ci touche une naissance vivante sur 100 000 à 200 000. Cette pathologie est présente partout dans le monde et dans toutes les ethnies. (6) En France, la prévalence est estimée à environ 140 patients. (7)

ETIOLOGIE

Les MSL sont caractérisées par un défaut du système endosomal-autophagique-lysosomal affectant les capacités du lysosome à digérer certaines substances ce qui entraîne l'accumulation de celles-ci.

La cystinose est la première pathologie reconnue comme étant la cause d'un défaut de transport lysosomal. Elle entraîne des lésions progressives dans tout le corps, touche différents organes et est catégorisée comme dégénérative et irréversible.

C'est une pathologie héréditaire autosomique récessive : la modification génétique est héritée par les deux parents qui doivent être porteurs de la version allélique du gène. (6)

Pour rappel : L'ADN contient toutes les informations utiles qui assurent les fonctions biologiques du corps. Il est transcrit en ARN qui est lui-même traduit en protéines. (8)

L'ADN est stocké au niveau des chromosomes organisés sous forme de paires : diploïdes. Il y a chez l'humain 23 paires de chromosomes dont une paire de chromosomes sexuels.

Les gènes sont des segments de l'ADN qui déterminent les caractéristiques d'un organisme. Ils sont situés au niveau des chromosomes et chaque individu possède deux allèles pour chaque gène. (Figure 1).

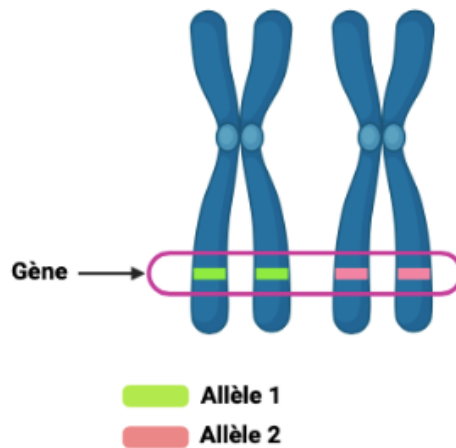


FIGURE 1 : SCHEMA D'UNE PAIRE DE CHROMOSOMES, PAR MONTAGU-PINON LEA

Il existe deux types d'allèles : les allèles dominants et les allèles récessifs. C'est l'allèle dominant qui va déterminer la façon dont le caractère est exprimé.

Lorsqu'il y a une mutation dans une séquence d'ADN, celle-ci peut être associée ou non à une maladie. (9)

Les mutations héréditaires sont transmises par un parent à la naissance. Ces mutations sont retrouvées dans quasiment toutes les cellules de l'organisme : à la fois les cellules germinales (les ovules et les spermatozoïdes) mais également les cellules somatiques. De ce fait, lors de la fécondation de l'ovule, l'ADN des deux parents est combiné et les éventuelles mutations sont transmises à l'enfant via les cellules germinales. (10)

Ainsi, comme vu précédemment, la cystinose étant une maladie autosomique récessive, il est nécessaire que les deux parents soient porteurs et transmettent chacun l'allèle muté pour que la maladie soit transmise à l'enfant (Figure 2).

Toutefois, un sujet peut être catégorisé comme « porteur sain » du gène de la cystinose si un seul des parents transmet l'allèle muté, il n'aura donc aucune manifestation clinique. Les patients hétérozygotes ne manifestent jamais de symptômes, ils présentent la moitié de la capacité normale de transport de la cystine, considérée comme suffisante pour maintenir des taux de cystine intracellulaire proche de la normale. (11)

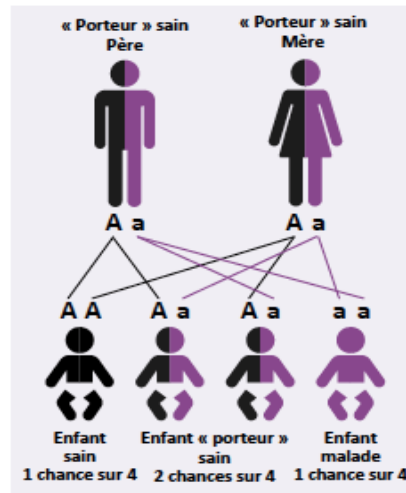


FIGURE 2 : TRANSMISSION GENETIQUE DE LA CYSTINOSE, D'APRES DARR A. ET AL, J COMMUNITY GENET, 2016

La cystinose affecte le gène CTNS codant pour une protéine intégrale de la membrane lysosomale appelée cystinosine. Cette protéine contient plus de 360 acides aminés et fonctionne comme étant le transporteur de la cystine. (11) Il n'existe pas moins de 80 mutations de ce gène situé sur le chromosome 17 et la mutation la plus fréquente identifiée chez la population caucasienne est la délétion 57kb. Un défaut de la cystinosine peut entraîner des concentrations cellulaires de cystine à 100 fois le niveau normal dans tout le corps. (6)

PHYSIOPATHOLOGIE

Les lysosomes sont des organites intracellulaires spécialisés qui interviennent dans la régulation de l'homéostasie cellulaire. Ils sont responsables de la digestion, du recyclage et de l'élimination des macromolécules, des organites dysfonctionnels et des agents pathogènes grâce aux enzymes digestives qu'ils contiennent. Ce sont des sacs remplis de liquide au pH acide contenant plus de 60 enzymes digestives contribuant à la dégradation. Ils sont entourés d'une bicouche lipidique riche en protéines qui assurent différentes fonctions du lysosome. (12)

En plus de la dégradation, ils sont également impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que l'immunité innée, la signalisation métabolique, l'adhésion cellulaire, la régulation génique et la réparation de la membrane plasmique.

Selon son type, une cellule contient entre 50 à 1000 lysosomes disséminés dans le cytoplasme avec une concentration plus importante vers le noyau (Figure 3). Les lysosomes sont

très abondants dans les macrophages et les cellules microgliales. Ils mesurent généralement 0,1 mm mais leur taille diffère selon le type de cellule. (12)

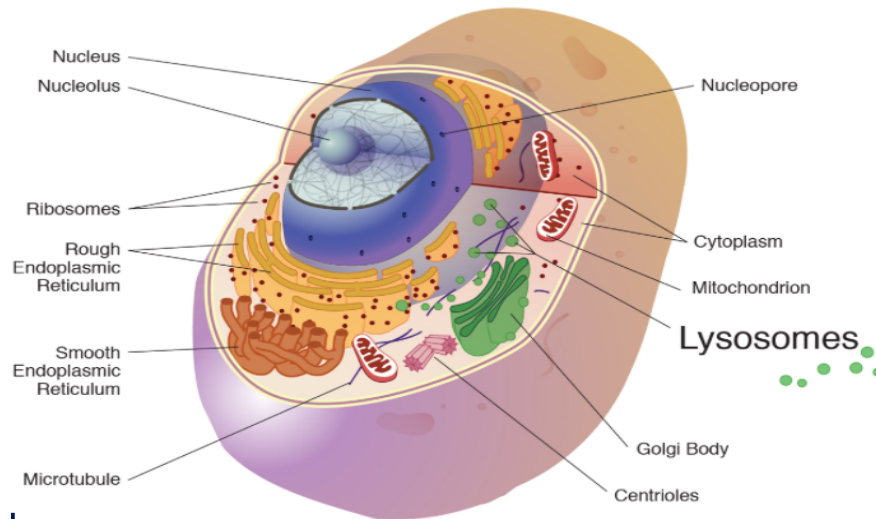


FIGURE 3 : SCHEMA D'UNE CELLULE D'APRES www.genome.gov

Le système endosomal-autophagique-lysosomal internalise, recycle et module les macromolécules sur la membrane cellulaire qui sont destinées à être dégradées :

Les premières étapes du système endosomal-autophagique-lysosomal consistent en l'internalisation des macromolécules par les cellules au niveau de la membrane cellulaire : ce phénomène est appelé endocytose et va créer des endosomes précoces. (13)

A l'intérieur des endosomes précoces, les ligands vont se dissocier de leur récepteur d'internalisation pour que les récepteurs puissent être recyclés : ils sont dirigés vers la surface cellulaire en vue d'être réutilisés par les endosomes de recyclage. Les endosomes mûrissent ensuite et deviennent, une fois les macromolécules internalisées démunies de leur récepteur, des endosomes tardifs. Ces endosomes tardifs contiennent une certaine quantité de protéines lysosomales, ils fusionneront ensuite avec les lysosomes, qui viendront digérer leur contenu en libérant différentes substances telles que les hydrolases, des monomères d'acides aminés, des glucides ou bien des acides gras dans le cytosol. (Figure 4), (8,9)

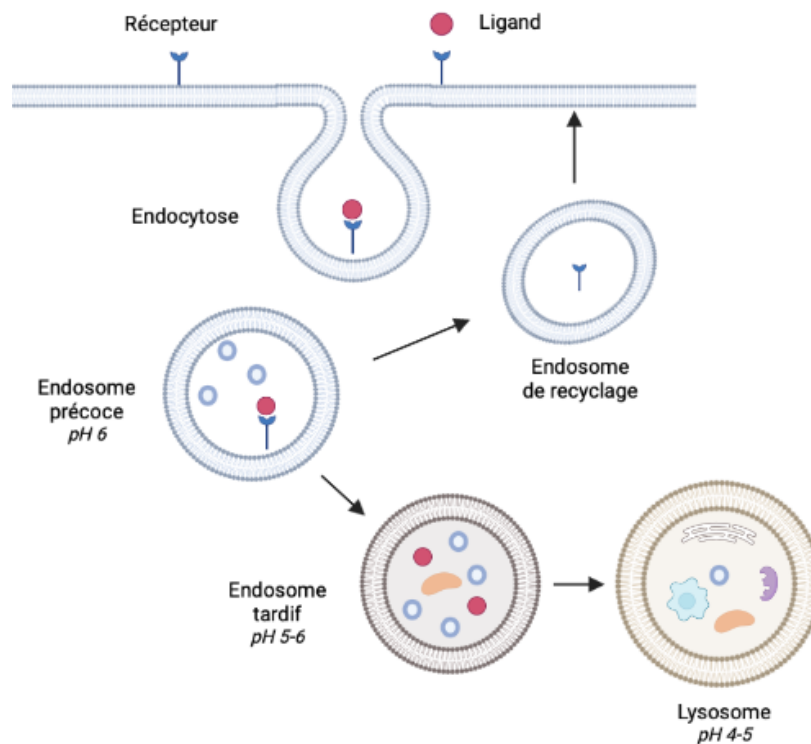


FIGURE 4 : LE SYSTEME ENDOSOMAL-AUTOPHAGIQUE-LYSOSOMAL, PAR MONTAGU-PINON LEA D'APRES APPELQVIST H. ET AL, J.MOL. CELL, 2013

Dans le cas de la cystinose, c'est ce système endosomal-autophagique-lysosomal qui dysfonctionne. La pathologie est caractérisée par un dysfonctionnement du recyclage de la cystine, composé organique formé par la liaison de deux monomères de cystéine, un acide aminé.

Le recyclage de la cystine est normalement assuré par son transporteur, la cystinosine. Ce transporteur permet la régulation de la cystine hors des lysosomes chez les personnes saines. Dans le cas des patients atteints de cystinose, ce transporteur est absent ou comporte un défaut, ce qui entrainera l'accumulation de cystine nocive au niveau intracellulaire des lysosomes. (Figure 5) (15)

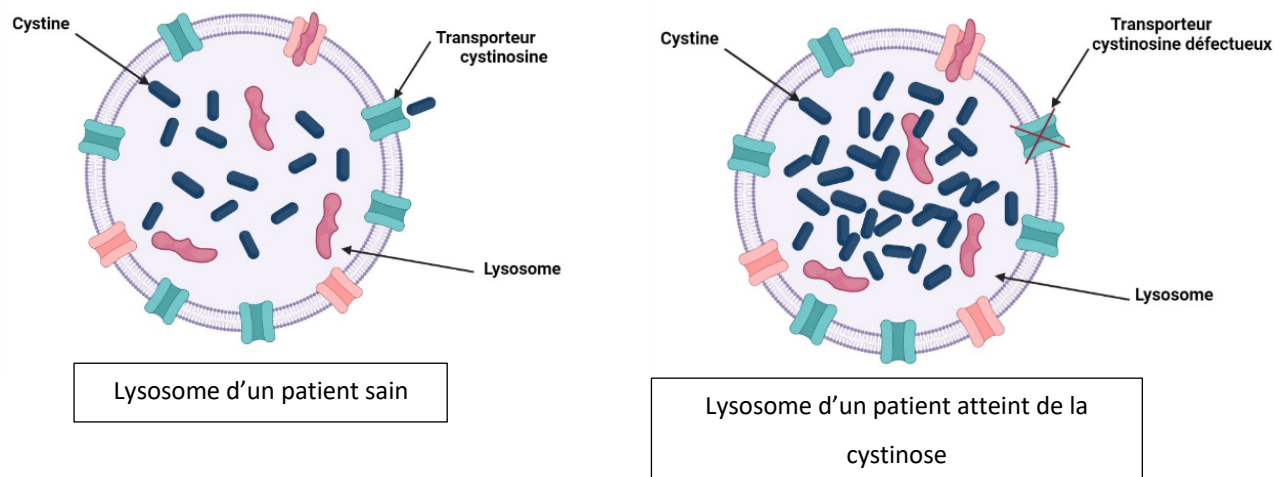


FIGURE 5 : SCHEMA DU LYSOSOME D'UN PATIENT SAIN ET D'UN PATIENT ATTEINT DE LA CYSTINOSE, PAR MONTAGU-PINON LEA

D'APRES GAHL. WA AL, NEJM, 2002

La cystine étant peu soluble, elle va s'accumuler dans les lysosomes et former des cristaux de forme principalement hexagonale ou rectangulaire mais aussi sous forme d'aiguilles (Figure 6).

La cystine va se cristalliser dans tous les tissus exceptés dans les fibroblastes et les lymphoblastes où elle sera tout de même présente en grande quantité. En effet, il a été montré que la concentration en cystine dans les fibroblastes et lymphocytes isolés des patients atteints de cystinose était 100 fois supérieure à la concentration en cystine chez les patients sains. (11)

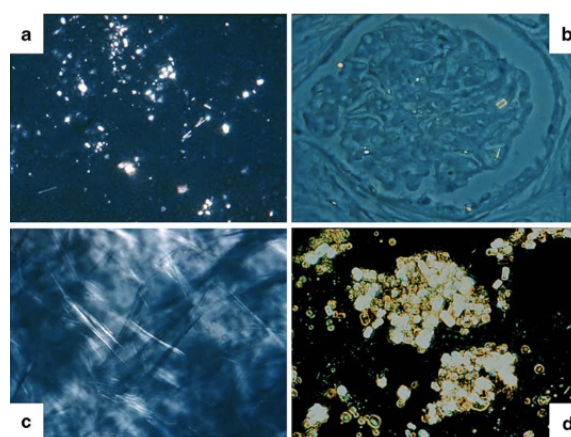


FIGURE 6 : CRISTAUX DE CYSTINE DANS LES TISSUS DES PATIENTS ATTEINTS DE CYSTINOSE : A : FOIE B : REIN, C : CORNEE, D : MOELLE

OSSEUSE, D'APRES NESTEROVA G ET GAHL WA, PEDIATR. NEPHROL, 2008

Tous les tissus ne sont pas aussi sensibles à l'accumulation de cystine, mais dans certains cas cela peut entraîner un dysfonctionnement cellulaire, des signes d'altération structurale et un ralentissement fonctionnel au niveau rénal. En effet, les tissus rénaux sont les tissus les plus sensibles à l'accumulation du stockage de la cystine dans les lysosomes et sont donc les premiers touchés par cette pathologie. (16)

Il existe trois formes cliniques de la cystinose (Tableau I), celles-ci pouvant être distinguées selon l'âge d'apparition et le degré de sévérité.

Pour la suite de cette thèse, nous allons nous focaliser sur la forme la plus fréquente de la cystinose : la **cystinose néphropathique infantile**. (6)

Néphropathique infantile. (6)	- La forme la plus sévère - Touche 95% des patients - Entraîne une insuffisance rénale terminale en absence de traitement dans les 10 ans. - Principale cause identifiable de la forme infantile du syndrome rénal de Fanconi
Forme tardive : intermédiaire. (4)	- Apparaît vers l'adolescence - Les manifestations sont similaires à la cystinose néphropathique infantile - Elle n'est pas forcément associée à un syndrome de Fanconi. - Elle est difficile à identifier mais est souvent diagnostiquée à l'issue d'une insuffisance rénale
Forme oculaire non-néphropathique : adulte. (4)	- Caractérisée par la formation de cristaux au niveau de la cornée et de la conjonctive - Les autres organes et notamment les reins sont généralement épargnés. - Cette forme peut être présente dans la cystinose néphropathique

Tableau I : les différentes formes cliniques de cystinose.

La cystinose néphropathique infantile est la forme la plus sévère de la cystinose, touchant près de 95% des patients. Elle apparaît vers l'âge de 6 mois, elle est associée entre autres à un déficit de croissance ainsi qu'au syndrome de Fanconi tubulaire proximal.

Le syndrome rénal de Fanconi se définit par l'incapacité des tubules rénaux proximaux à réabsorber des éléments, tel que : l'eau, les électrolytes, les acides aminés, le glucose et d'autres protéines. Les patients présentent des pertes liquidiennes et électrolytiques importantes avec notamment une glucosurie, phosphaturie, hyperaminoacidurie et hypercalciurie. En effet, les patients atteints du syndrome de Fanconi présentent une hyperaminoacidurie très caractéristique du syndrome entraînant une perte d'acides aminés de 6 à 16 fois la normale.

Cette incapacité de réabsorption peut être la cause de différents symptômes tels que : la polyurie, la polydipsie, des vomissements et une déshydratation. Ce syndrome est associé à une atrophie ainsi qu'à une mort prématurée des cellules rénales en grande partie irréversible. (4)

Les cellules des tubules rénaux développent petit à petit un aspect caractéristique malformatif du syndrome de Fanconi « en col de cygne ». (Figure 7), (19)

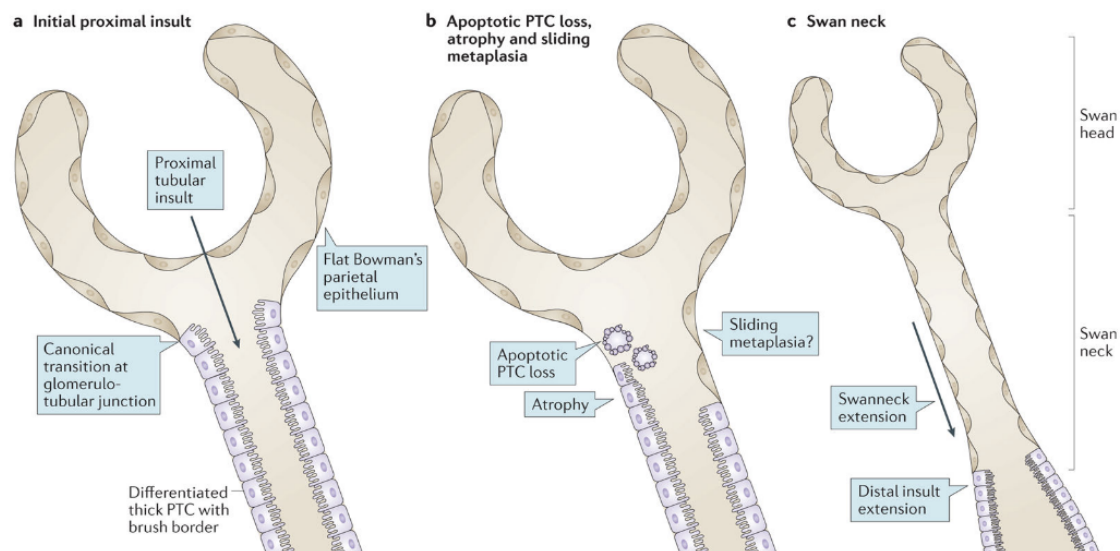


FIGURE 7 : ORIGINE ET CONSÉQUENCES DE LA DÉFORMATION EN COL DE CYGNE, D'APRÈS CHERQUI S ET COURTOY PJ, NAT. REV.

NEPHROL, 2017

Au niveau rénal, la protéinurie glomérulaire est détectée à partir d'un an, quant au taux de filtration, celui-ci se dégrade dès l'âge de 5 ans entraînant une insuffisance rénale en cas de non-traitement à l'âge de 10 ans. (3,10)

La cystinose néphropathique infantile était à l'origine considérée comme une pathologie exclusivement rénale mais les progrès scientifiques ont permis de déterminer que cette pathologie était finalement de nature pluri-systémique. En effet, en l'absence de traitement, la cystine s'accumule et les lésions apparaissent progressivement avec l'âge et touchent différents organes en plus des reins. (20)

Comme évoqué précédemment, l'état des patients est relativement normal à la naissance et les premiers symptômes apparaissent entre 6 et 12 mois. Ils correspondent au Syndrome rénal de Fanconi, à un retard de croissance et à un rachitisme, défini par une insuffisance de calcification des os et des cartilages due à une carence en vitamine D et en calcium.

Les lésions vont ensuite toucher progressivement tous les organes. En effet, entre l'âge de 5 et 10 ans les patients développeront une hypothyroïdie suite à la cristallisation de la cystine au niveau de la thyroïde, celle-ci pouvant aussi donner lieu à une fibrose.

En général, les enfants atteints de cystinose ne transpirent pas, ne pleurent pas et ne salivent pas normalement.(15)

Entre 8 et 12 ans, les problèmes rénaux entraîneront une insuffisance rénale chronique qui nécessitera une transplantation rénale. De plus, l'accumulation de cystine dans la cornée va engendrer une sensibilité accrue à la lumière, appelée photophobie.

De la puberté à l'âge adulte d'autres lésions vont apparaître, on retrouve notamment :

- Des difficultés à s'alimenter et à déglutir,
- Des problèmes ophtalmologiques telle qu'une cécité rétinienne,
- Une myopathie vacuolaire progressive accompagnée d'une fonte musculaire,
- Un dysfonctionnement cognitif caractérisé par une altération de la cognition visuelle et spatiale
- L'apparition d'un diabète sucré s'accompagnant souvent d'une insuffisance pancréatique exocrine,

- Des troubles gastro-intestinaux et pulmonaires,
- Une détérioration du système nerveux central.

Chez les hommes, un hypogonadisme peut être diagnostiqué à partir de l'âge adulte à cause des lésions au niveau des organes endocriniens qui entraînent une insuffisance hormonale. (Figure 8) (15)

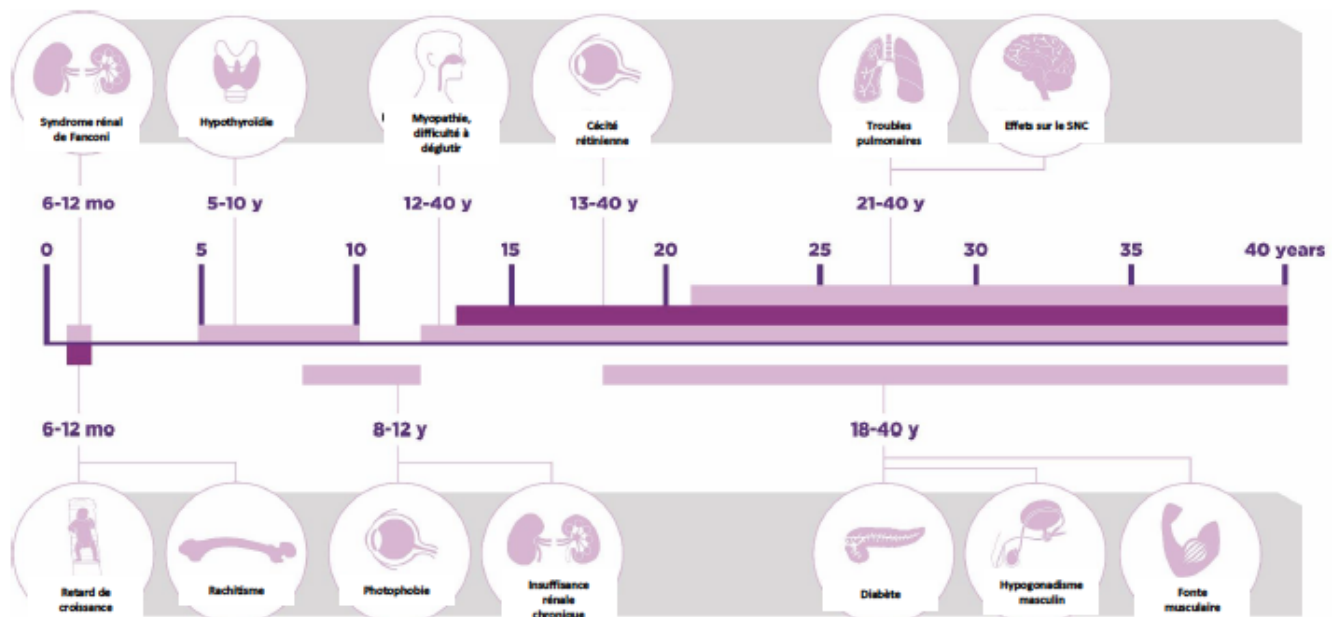


FIGURE 8 : CHRONOLOGIE DES SYMPTOMES EN FONCTION DE L'ÂGE, D'APRÈS GAHL WA ET AL, NEJM, 2002

II- DIAGNOSTIC

En France, on considère que la moitié des patients atteints de maladies orphelines n'ont pas de diagnostic étiologique précis, ce qui entraîne une prise en charge retardée ou non optimale ainsi qu'un parcours médical compliqué. Ce phénomène est décrit comme étant une errance diagnostique. (21)

La cystinose néphropathique est une pathologie faisant face au problème de l'errance diagnostique. Or, les symptômes apparaissant tôt, il est très important de diagnostiquer et de traiter cette maladie le plus rapidement possible afin de freiner sa progression.

Le diagnostic de la cystinose doit être évoqué devant les symptômes suivants : un retard de croissance chez un enfant de moins d'un an, une polyuro-polydipsie, un rachitisme, un syndrome de Fanconi et une glycosurie à la bandelette urinaire. (22)

La confirmation du diagnostic peut se réaliser de différentes façons :

LE DOSAGE DU TAUX DE CYSTINE INTRA LEUCOCYTAIRES :

Le taux de cystine au niveau intra leucocytaire, c'est-à-dire, dans les globules blancs, est un biomarqueur d'une atteinte systémique de la cystinose. Ce dosage est très utilisé pour le diagnostic mais également pour la surveillance afin de suivre l'efficacité du traitement.

Pour ce faire, la cystine est mesurée dans des préparations de leucocytes mixtes ou dans les granulocytes séparés. La mesure sera plus fiable avec les granulocytes séparés puisqu'ils accumulent le plus de cystine dans le sang. Les échantillons de sang sont traités : les globules rouges et le plasma sont éliminés afin que seules les populations de leucocytes / granulocytes soient présentes pour le dosage.

Après isolement et à l'aide d'une technique de dosage classique, la teneur en protéines des cellules isolées sera déterminée. Concernant la teneur en cystine, plusieurs méthodes existent et sont propres aux laboratoires, comme la spectrométrie de masse ou la chromatographie liquide haute performance. (15,23)

Ce dosage n'est réalisé que dans certains laboratoires en France comme Paris-Necker, Lyon, Montpellier, Nancy et Strasbourg. Pour éviter des biais de variabilité, il est important de faire les analyses dans le même laboratoire. De plus, l'échantillon de sang héparinisé doit être analysé dans les 24 heures, au-delà, le rendement et la stabilité deviennent faibles. (15,23)

Seuils du dosage de la cystine intraleucocytaire (15) :

Patient sain	< 0,2 nmol d'hémicystine/mg de protéine
Patient malade	3,0 – 23,0 nmol d'hémicystine/mg de protéine

Tableau II : valeurs seuils pour le dosage de la cystine intraleucocytaire.

Avant la mesure par le laboratoire, la cystine est réduite en cystéine par la cellule. L'unité de mesure correspond donc à la teneur intracellulaire en cystéine normalisée en protéine cellulaire. (16)

L'EXAMEN A LA LAMPE A FENTE :

Cet examen ophtalmologique classique également appelé biomicroscopie permet de rechercher les cristaux cornéens, qui, comme vu précédemment, sont visibles à partir de 1 à 2 ans (Figure 9).

Cet appareil fonctionne à l'aide d'une source lumineuse projetée sur l'œil à travers une fente. Il permet de visualiser les différentes parties de l'œil mais également de les mesurer. (15)



FIGURE 9 : EXAMEN A LA LAMPE A FENTE D'UN GARÇON DE 32 MOIS MONTRANT DES CRISTAUX DE CYSTINE DANS LA CORNEE, D'APRES GAHL ET AL, NEJM, 2002

LES TESTS GENETIQUES DE DEPISTAGE DES MUTATIONS :

Les tests génétiques de dépistage permettent de confirmer le diagnostic et de caractériser la mutation spécifique.

En cas de grossesse à risque, les tests de diagnostic prénatal peuvent être utilisés pour détecter une cystinose, ils sont effectués sur des amniocytes en culture où l'accumulation de cystine est marquée au soufre 35 (35S) ou via des échantillons de villosités choriales.

Chez les parents d'enfants à risque n'ayant pas réalisés de test prénatal, le diagnostic néonatal peut être réalisé dès la naissance et est fondé sur la mesure de la cystine placentaire et sur la mesure de cystine leucocytaire. (15,23)

III- TRAITEMENTS

HISTORIQUE

Le terme « cystinose » a été mentionné pour la première fois dans la littérature médicale en 1903 lors de la publication des premiers rapports de cas de la pathologie. Toutefois ce n'est que dans les années 30 que les connaissances et la compréhension clinique concernant la pathologie se sont améliorées. Des premiers médecins en Suisse, en France et en Italie ont décrit des enfants présentant : une glycosurie rénale, une protéinurie, un rachitisme et une acidose. Ces différents symptômes sont caractéristiques de la cystinose néphropathique mais on parlait à cette époque du syndrome de Toni-Debré-Fanconi pour caractériser ce trouble tubulaire rénal généralisé. Ce syndrome est communément appelé de nos jours : syndrome de Fanconi. (15)

La transplantation rénale a débuté dans les années 1950 et dès la fin des années 1960 elle a été de plus en plus pratiquée et faisait l'objet d'une grande réussite chez les patients atteints de la cystinose : elle permettait d'améliorer la durée de vie des patients, qui, habituellement ne dépassaient pas la première décennie de vie.(11) La transplantation rénale était indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20mL/1,73m² avec une hypertension progressive. (20) Cependant, l'accumulation de cystine s'est poursuivie dans les organes non rénaux faisant passer la cystinose d'une maladie rénale à un trouble pluri-systémique. En effet, la transplantation rénale permettait de guérir de l'insuffisance rénale et du syndrome de Fanconi mais n'avait pas d'effet sur les complications systémiques qui apparaissaient au cours de la vie des patients. (11)

Le traitement de la cystinose a évolué et est passé d'un traitement des symptômes à une thérapie orientée vers le défaut d'origine : l'accumulation lysosomale de la cystine. Les recherches de Thoene et ses collaborateurs en 1976, ont permis de démontrer le mécanisme

de déplétion de la cystine par la cystéamine : un aminothiols libre, autrement appelé β -mercaptoéthylamine.

Cet aminothiols permet d'éliminer la cystine, de retarder la détérioration rénale, de favoriser la croissance mais permet également de prévenir les différentes complications non rénales tardives de la cystinose. (11)

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la cystéamine a été obtenue aux Etats-Unis en 1994 et en 1997 en Europe. (24)

MECANISME D'ACTION :

Le mécanisme d'action de la cystéamine est le suivant :

La cystéamine est, comme expliqué précédemment, un thiol libre, elle va ainsi traverser les membranes plasmiques et lysosomales via un transporteur aminothiols. (25) Une fois à l'intérieur du lysosome, la cystéamine va réaliser une réaction d'échange thiol-disulfure avec la cystine initialement présente en quantité excessive dans le lysosome. Cette réaction va transformer la cystine en cystéine et en un complexe disulfure cystéine-cystéamine. Ces deux éléments vont ensuite pouvoir sortir des lysosomes chez les patients souffrant de cystinose : le complexe disulfure mixte va sortir du lysosome via un transporteur de la lysine et la cystéine via un transporteur de la cystéine. (Figure 10) (11)

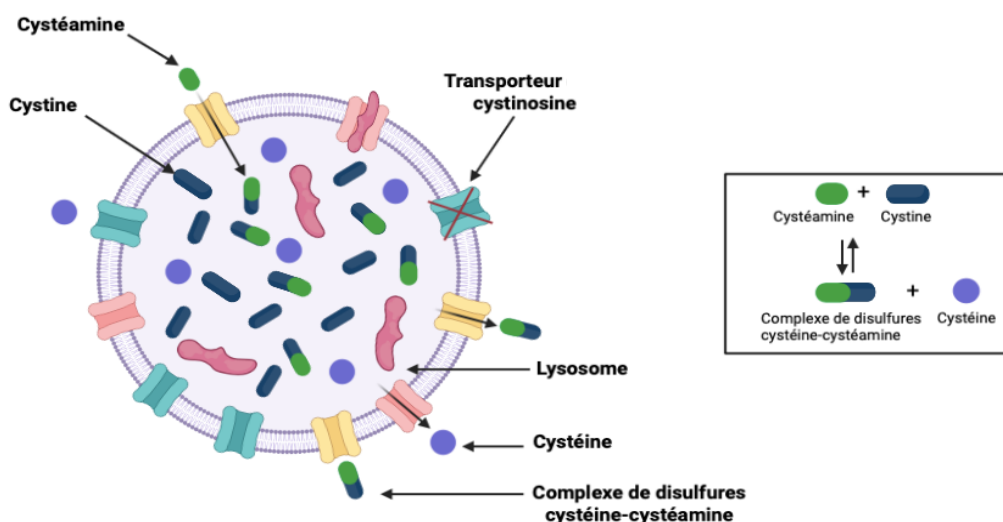


FIGURE 10 : MECANISME D'ACTION DE LA CYSTEAMINE, PAR MONTAGU-PINON LEA D'APRES GAHL. WA AL, NEJM, 2002

Comme la transplantation rénale n'a pas d'effet sur les complications systémiques de la cystinose, la cystéamine par voie orale est devenue le traitement spécifique de choix dans le monde entier pour son action rénale et son action sur les complications pluri-systémiques. (15)

En effet, si le traitement par voie orale est bien suivi, la cystéamine permet une diminution de la concentration de cystine intra leucocytaire jusqu'à 90%. Toutefois, ce traitement n'étant pas curatif, il doit être pris tout au long de la vie. (11)

Une étude prospective bi-centrique a été réalisée à l'hôpital de Lyon et de Necker afin de déterminer les effets à long terme de la thérapie par la cystéamine. Cette étude incluait 86 patients adultes atteints de la cystinose dont 75 d'entre eux avait commencé un traitement par la cystéamine à un âge moyen de 10 ans avec une durée moyenne de traitement de 17 ans.

Cette étude a démontré qu'une instauration du traitement par cystéamine le plus tôt possible permettait de retarder l'insuffisance rénale terminale mais également certaines complications systémiques. Cette même étude a aussi montré que peu importe l'âge d'instauration du traitement, la survie des patients était améliorée. (Figure 11) (26)

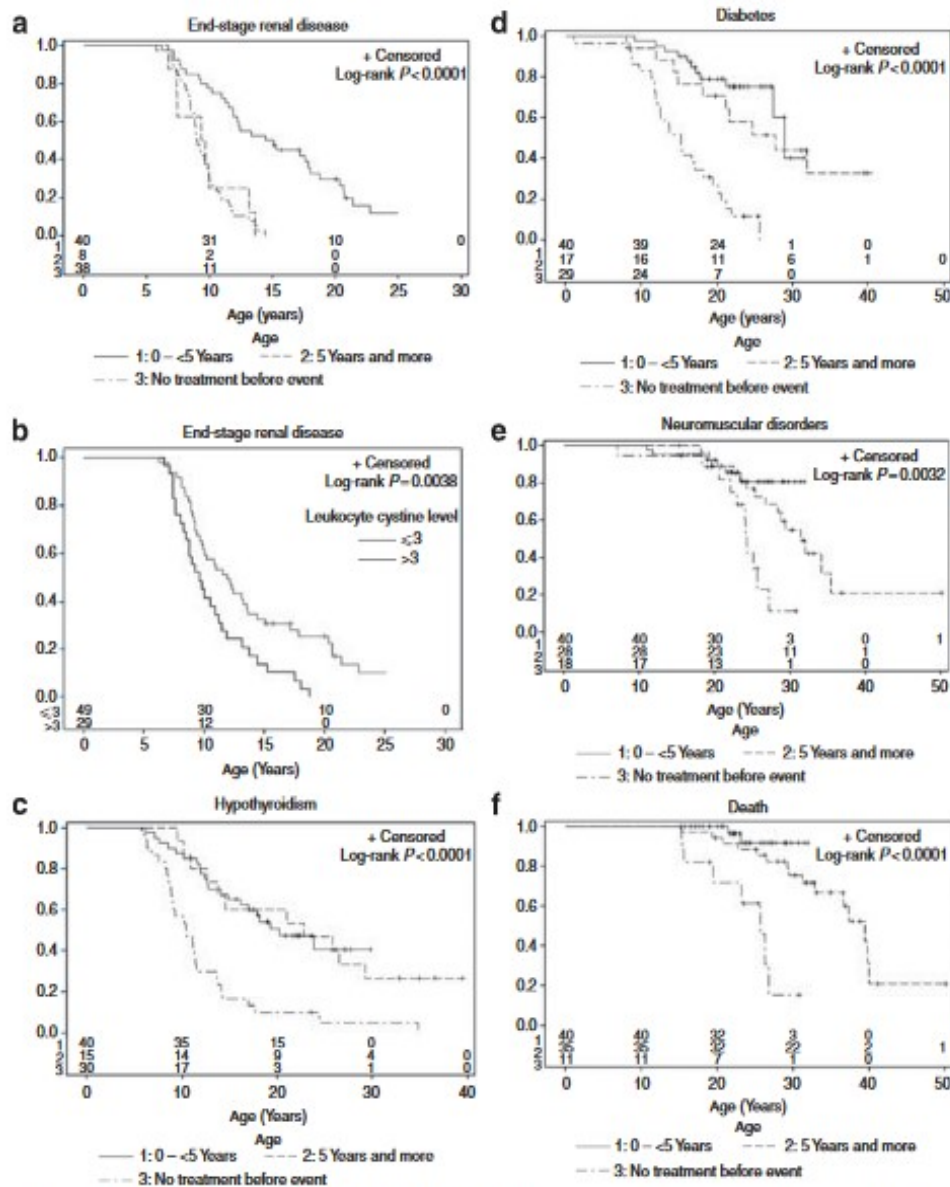


FIGURE 11 : RESULTATS DE L'ETUDE "CYSTEAMINE THERAPY DELAYS THE PROGRESSION OF NEPHROPATHIC CYSTINOSIS IN LATE ADOLESCENTS AND ADULTS" D'APRES BRODIN-SARTORIUS ET AL, KIDNEY INT, 2012

Ce traitement a ainsi révolutionné la prise en charge de la cystinose et a permis l'amélioration de la qualité de vie des patients. De plus, les résultats des différentes études cliniques le confirment également. Il est néanmoins important de l'instaurer le plus tôt possible afin d'obtenir de meilleurs résultats mais de manière générale la survie des patients a augmenté considérablement depuis la découverte de ce traitement.

LES DIFFERENTES SPECIALITES

1. CYSTAGON®

La toute première spécialité à avoir eu l'AMM en Europe, en 1997 est le bitartrate de cystéamine à libération immédiate (LI) connu sous la spécialité de Cystagon®. (24)

Pour cette spécialité, la cystéamine doit être administrée en doses fractionnées toutes les 6 heures :

- Chez les enfants jusqu'à 12 ans, la dose est établie en fonction de la surface corporelle ($\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$) avec une dose recommandée de $1,30 \text{ g}/\text{m}^2/\text{jour}$ répartie en 4 prises.
- Chez les patients de plus de 12 ans ou d'un poids supérieur à 50kg, la dose recommandée est de $2\text{g}/\text{jour}$ répartie en 4 prises également. (16)

La dose de départ doit être d' $1/4$ à $1/6$ de la dose d'entretien choisie et doit être augmentée progressivement sur une période de 4 à 6 semaines. (27)

Ce traitement nécessite une observance stricte afin de maintenir les taux de cystine adéquats pour rester dans l'intervalle thérapeutique recommandé qui est inférieur à $1,0 \text{ nmol}$ d'hémicystine/mg de protéine dans les leucocytes mixtes. (16) Des mesures régulières du taux de la cystine sont nécessaires afin d'adapter la dose de cystéamine pour avoir le bon dosage. (23)

Si la prise du traitement a été oubliée ou décalée, une accumulation significative de cystine peut être détectée. Le fait de devoir respecter une administration toutes les 6 heures, de jour comme de nuit, perturbe le sommeil des patients qui ne peuvent jamais dormir une nuit entière. (28)

Les autres difficultés liées au traitement de la cystéamine LI concernent les effets secondaires au niveau gastro-intestinal (GI) : la cystéamine augmente la sécrétion d'acide gastrique qui peut être responsable de nausées, de vomissements ou de douleurs. Ces symptômes GI peuvent être traités par des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). (28)

De plus, le goût et l'odeur de la cystéamine peuvent être désagréable pour les patients, le comprimé ayant le goût marqué des thiols. (15) Également, lorsque la cystéamine est métabolisée celle-ci est responsable d'une odeur corporelle et d'une halitose, qui peuvent être dérangeantes pour les patients. (29)

Il est possible pour les patients ayant du mal à avaler et notamment les jeunes enfants, d'ouvrir les capsules et de mélanger leur contenu avec de la nourriture ou des boissons à pH basique comme le lait ou les pommes de terre ou tout aliment à base d'amidon. Le médicament étant destiné à se dissoudre et à être absorbé dans l'estomac, organe à pH acide, il est donc contre-indiqué de mélanger le contenu avec des aliments acides comme le jus d'orange pour ne pas affecter la stabilité de celui-ci. (24)

Ces différentes difficultés liées au traitement de la cystéamine LI ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients et leur famille. L'observance peut donc être remise en cause par les patients. (30)

2. PROCYSBI®

Une nouvelle option thérapeutique à libération prolongée retardée de la cystéamine a été développée et mise sur le marché sous le nom de Procysbi® en 2013 pour les Etats-Unis et en 2018 pour la France.

Pour cette spécialité, le bitartrate de cystéamine sous forme de poudre est intégré dans des microgranules à enrobage gastro-résistant, elles-mêmes contenues dans une gélule en gélatine dure. Les microgranules sont sensibles au pH et à l'épaisseur de l'enrobage. En effet, le pH de l'intestin grêle est plus élevé que dans l'estomac : le pH augmente progressivement pour passer de 4,5 à 7,2. L'enrobage commence à se dissoudre quand le pH dépasse 5,5 libérant progressivement la cystéamine, de plus, comme l'épaisseur de l'enrobage varie, la dissolution des microgranules diffère permettant une libération retardée et prolongée. (31,32)

Des études réalisées à l'Université de Californie de San Diego ont démontré qu'une absorption au niveau intestinal augmenterait la biodisponibilité de la cystéamine ainsi que son effet sur la réduction des taux de cystine. L'absorption intestinale aurait également un effet bénéfique sur la production d'acide gastrique et diminuerait donc les effets indésirables (EI) au niveau GI. (33)

La différence majeure de ce nouveau traitement, est que sa pharmacocinétique permet une administration toutes les 12 heures, la dose cible d'entretien est également d'1,3g/m²/jour mais divisée en deux doses quotidiennes, ce qui réduit donc les prises dans la journée et pendant la nuit. L'objectif thérapeutique et les valeurs cibles du taux de cystine intraleucocytaires sont les mêmes que vus précédemment. (34)

Procysbi® doit être administré à jeun car la prise de nourriture peut affecter sa biodisponibilité à hauteur de 30%. De plus, il est recommandé d'éviter de prendre son repas ou de consommer des produits laitiers une heure avant et après son administration. (34)

De la même manière, il est possible pour les patients jeunes ou ayant du mal à avaler les gélules de les disperser dans certains types de boissons et nourritures à pH acide inférieur à 5,5 (ce pH correspondant au seuil à partir duquel les gélules libèrent leur contenu, comme mentionné précédemment). Par exemple, il est totalement possible de disperser les gélules dans de la compote de pomme ou dans du jus d'orange. A l'inverse, il n'est pas possible de disperser les gélules dans de l'eau ou du lait qui sont des boissons au pH basique. (34)

Il est également possible de coadministrer le traitement de la Cystéamine avec les autres traitements concomitants des patients comme les électrolytes et minéraux de substitution excepté pour le bicarbonate. En effet, celui-ci doit être administré une heure avant ou après la prise de la cystéamine. (34)

Ci-dessous, un récapitulatif comparatif des deux formes de cystéines disponibles sur le marché. (Tableau III)

Cystéamine LI	Cystéamine LP
Cystéamine sous forme de poudre contenue dans une gélule.	Cystéamine en poudre contenue dans des microgranules à enrobage gastro-résistant elles-mêmes contenues dans une gélule à gélatine dure.
Libération dans l'estomac (pH acide).	Libération dans l'intestin grêle (pH basique).
Administration toutes les 6 heures, 4 fois par jour.	Administration toutes les 12 heures, deux fois par jour.
Le contenu des gélules peut être dispersé dans des aliments à pH basiques.	Le contenu des gélules peut être dispersé dans des aliments à pH acides.

Tableau III : tableau comparatif des deux formes de cystéamine.

LES TRAITEMENTS SPECIFIQUES D'ORGANES

Bien qu'étant le traitement essentiel de la cystinose, la cystéamine n'est pas suffisante pour la prise en charge pluri-organique et d'autres thérapies sont nécessaires.

1. Le syndrome de Fanconi

Le traitement de soutien pour le syndrome de Fanconi consiste en :

- Une nutrition appropriée : des régimes hypercaloriques équilibrés sont instaurés dans le but de prévenir les retards de croissance. Pour cela, les enfants doivent recevoir $\geq 100\%$ des apports nutritionnels recommandés (ANC). Dans le pire des scénarios, lorsque les enfants vomissent ou ont peu d'appétit, une sonde gastrique peut être mise en place.
- Un remplacement des pertes rénales : un apport conséquent en eau est nécessaire ainsi qu'une supplémentation orale en sel, en phosphate, en vitamine D et autres agents alcalinisant.

Ces deux éléments sont essentiels pour permettre une croissance correcte et combler les pertes de liquides et d'électrolytes causées par la polyurie. (18)

2. L'insuffisance rénale terminale

Comme abordé précédemment, la transplantation rénale est fréquemment nécessaire pour traiter l'insuffisance rénale terminale. Il est aujourd'hui recommandé d'y avoir recours de façon préventive afin d'éviter la morbidité liée à l'hémodialyse ou à la dialyse péritonéale.

Pour la survie du greffon, les patients post-transplantation doivent être suivis pour l'immunodéficience et les infections liés aux traitements immunosuppresseur. Ces traitements immunosuppresseurs sont souvent à base de stéroïdes en début de traitement puis remplacés quelques mois plus tard par un traitement par tacrolimus et acide mycophénolique. (16)

3. Le système endocrinien

Concernant les manifestations au niveau du système endocrinien, différentes prises en charge sont à mettre en place.

Les patients pouvant développer au fil du temps une hypothyroïdie, un suivi du dosage de la TSH est nécessaire. En cas de diagnostic d'hypothyroïdie, le traitement instauré sera une

supplémentation en thyroxine à faible dose. Il est important de maîtriser des taux de TSH dans les normes afin de préserver la santé osseuse des patients, ainsi que leur croissance. (11)

L'hypothyroïdie a longtemps été considérée comme la seule manifestation endocrinienne de la cystinose, mais il a été rapporté que des patients atteints de la cystinose développaient un diabète nécessitant un traitement par de l'insuline exogène. En effet, la réponse à l'insuline peut être perturbée à la suite de lésion pancréatiques. De plus, la prise de prednisolone post-transplantation rénale augmente le taux de glucose et provoque ainsi des hyperglycémies chez 50 à 80% des patients. (11,35)

De manière générale, l'état nutritionnel et la santé osseuse doivent être évalués régulièrement pour améliorer la croissance. Dans les cas de retard de croissance persistants malgré un traitement par la cystéamine, une supplémentation en hormone de croissance humaine recombinante peut être prescrite afin d'améliorer la taille et le poids. (16)

De plus, un hypogonadisme primaire peut être observé chez les patients de sexe masculin. De ce fait, les hormones sexuelles masculines doivent être suivies et évaluées. Selon les résultats, il peut être envisagé un traitement substitutif de testostérone pour faciliter le développement pubertaire. Il est également possible d'observer chez des patients ayant un statut hormonal normal, une azoospermie. (16)

En ce qui concerne la fertilité féminine, celle-ci n'est pas impactée par la maladie et il n'existe pas de contre-indication pour les différentes formes de contraception disponible sur le marché. Toutefois on peut observer un retard au niveau de la puberté chez les patientes atteintes de la cystinose mais la prise précoce de cystéamine a démontré un effet protecteur au niveau des gonades. Les femmes ne rencontrent généralement pas de problème lors de la conception et de nombreuses grossesses réussies ont été rapporté. (16) Néanmoins, le traitement par cystéamine doit être arrêté lors de la grossesse. (27,31)

4. L'atteinte musculaire

La fonction musculaire est évaluée afin de déterminer une potentielle faiblesse au niveau des muscles squelettiques, oro-faciaux et respiratoires.

Au niveau des muscles squelettiques, le degré d'atrophie des muscles est mesuré ainsi que le degré d'invalidité. Les patients peuvent avoir recours à une kinésithérapie complémentarisée

à de l'exercice physique afin de prévenir mais également d'empêcher la progression du déclin musculaire.

Les patients rencontrent des difficultés à s'alimenter et notamment à déglutir à la suite de la faiblesse musculaire oro-faciale et respiratoire. Les problèmes de déglutition peuvent engendrer l'inhalation de nourriture et de bactéries et donc causer des infections ou une obstruction pulmonaire. Ainsi, une rééducation par des thérapeutes spécialisés dans la déglutition peut être envisagée lors d'une prise en charge précoce. (35)

5. L'atteinte ophtalmologique

La cystéamine n'ayant pas d'action au niveau des cristaux situés dans le cristallin il est nécessaire d'utiliser en complément un collyre de cystéamine à appliquer localement. Ce traitement permet de diminuer, voire de faire disparaître la photophobie et l'inconfort oculaire en l'espace de quelques semaines tout en dissolvant les cristaux cornéens. (15)

Ces collyres ont une posologie initiale d'une goutte dans chaque œil 4 fois par jour avec une diminution progressive selon les résultats des examens ophtalmologiques. Ce traitement doit également être poursuivi tout au long de la vie, en effet, en cas d'arrêt l'accumulation de cristaux augmente à nouveau. (36)

Le traitement rénal et pluri-systémique de la cystinose implique la nécessité d'une observance et d'une rigueur stricte des patients vis-à-vis de leur traitement. Toutefois, ce n'est pas toujours évident à cause de la complexité de la polymédication et des contraintes posologiques des différents traitements.

IV- SUIVI DES PATIENTS

Le suivi de routine des patients au niveau pluri-systémique est important et diffère pour les patients pédiatriques et les patients adultes. (Tableau IV) Un organigramme a été réalisé par M. J. Wilmer et ses collègues, et peut être utilisé pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de la cystinose. (Annexe 1)

PATIENTS PEDIATRIQUES.

La population pédiatrique requiert un suivi régulier et très contrôlé de la pathologie et de ses symptômes. En effet, les paramètres sont évalués chaque année et pour certains jusqu'à 4 fois par an.

Les paramètres à évaluer 4 fois par an sont les suivants :

Concernant les nourrissons et enfants atteints du syndrome de Fanconi, le suivi de la croissance et de la nutrition est particulièrement important. Les courbes de croissance sont notamment utilisées.

La mesure du taux de cystine intra leucocytaire étant utilisé comme biomarqueur de l'efficacité du traitement à la cystéamine, est fréquemment évalué. L'objectif est de conserver un taux de cystine intra leucocytaire inférieur à 1nmol d'hémicystine/mg de protéine. (23)

Le profil biochimique et la fonction rénale des patients sont surveillés par des mesures du taux de créatinine sérique, du phosphate, du bicarbonate, de la phosphatase alcaline, de la concentration de potassium et via le DFG. (23)

Il faut également faire un suivi de la fonction thyroïdienne mais également surveiller toutes les autres fonctions endocriniennes et donc évaluer la tolérance des patients au glucose ainsi que le développement pubertaire après l'âge de 10 ans avec un suivi des hormones sexuelles. (23)

L'examen ophtalmologique quant à lui, est réalisé annuellement et comprend l'examen du fond de l'œil, de la cornée et un examen à la lampe à fente. De plus, il faut annuellement surveiller la neurocognition via des tests neurocognitifs afin de détecter des potentielles déficiences. (23)

PATIENTS ADULTES

Concernant le suivi des patients adultes stables, les différents paramètres vont cette fois-ci être contrôlé annuellement.

Ce suivi est nécessaire afin de contrôler le taux de cystine intraleucocytaire, le profil biochimique de la fonction rénale, la fonction respiratoire et musculaire. Des examens avec des

spécialistes seront à réaliser, tel que la consultation d'un ophtalmologue pour l'examen du fond de l'œil, un endocrinologue pour les perturbations endocriniennes et un neurologue. (23)

Suivi des patients enfants	Suivi des patients adultes
<u>4 fois par an :</u> - Mesure du taux de cystine intra leucocytaire - Croissance et nutrition - Profil biochimique - Fonction rénale - Fonctions endocriniennes : thyroïde, tolérance au glucose, développement pubertaire <u>Annuel :</u> Examen ophtalmologique et neurocognitif.	<u>Annuel :</u> - Mesure du taux de cystine intra leucocytaire - Profil biochimique - Fonction rénale - Bilans : endocrinologique, neurologique, ophtalmologique - Fonction respiratoire - Fonction musculaire

Tableau IV : récapitulatif des examens de suivi des patients pédiatriques et adultes.

Cette pathologie nécessite la consultation d'un grand nombre de professionnels de santé de manière assez fréquente. En effet, la prise en charge de cette maladie est pluridisciplinaire. Elle est généralement composée de (11) :

- L'équipe transplantation
- Néphrologue
- Ophtalmologue
- Neurologue
- Endocrinologue
- Gastro-entérologue
- Généticien
- Thérapeutes : kinésithérapeute, orthophoniste...
- Autres : psychologue, diététicien, cardiologue, infirmier...

De nos jours, d'importants progrès concernant l'amélioration de la prise en charge ont été réalisés. La cystéamine associée à la transplantation rénale a permis d'améliorer l'espérance de vie des patients au-delà de 50 ans. (6) Ainsi, le nombre de patients passant des soins pédiatriques aux soins adultes a considérablement augmenté. La coordination des soins entre les équipes pédiatriques et celles de l'adulte est très importante pour le bon suivi de la pathologie et de l'observance. Cette transition est très souvent une période associée à la perte du greffon rénal. (37)

Toutefois, le traitement doit être instauré le plus tôt possible pour observer les progrès notables concernant l'espérance de vie. Cependant, l'instauration du traitement est souvent différée en raison d'un retard de diagnostic, du fait de la rareté de la pathologie. (18)

De plus, le traitement faisant l'objet d'une prise quotidienne et à vie, des problèmes d'observance sont souvent rencontrés et sont influencés par des facteurs tels que l'âge des patients, les difficultés de dosage mais aussi à cause des effets secondaires. (26)

En effet, l'observance du traitement par la cystéamine est plus élevée chez les jeunes enfants du fait que le traitement est administré par les parents, tandis que l'observance a tendance à diminuer chez les patients adolescents et adultes qui doivent être responsables de leur traitement. (35) Il est important que cette observance soit maintenue tout au long de la vie du patient car comme mentionné, un retard ou un oubli de prise suffit pour augmenter rapidement le taux de cystine dans les cellules.

Nous allons, dans une seconde partie, identifier les mesures pouvant être mises en place pour améliorer et conserver l'observance des patients durant l'adolescence.

PARTIE II : COMMENT AMELIORER L'OBSERVANCE DES PATIENTS ADOLESCENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES CHRONIQUES ? REVUE DE LA LITTERATURE.

L'observance thérapeutique est définie comme étant l'adéquation entre le comportement du patient et le traitement proposé. (38) Celle-ci peut varier selon différents facteurs tels que la pathologie, les contraintes du traitement, les facteurs psychosociaux, l'environnement familial, les facteurs démographiques ou encore l'âge des patients. L'adhésion et la bonne observance d'un patient envers son traitement est souvent synonyme de succès thérapeutique. A l'inverse, une mauvaise observance peut potentiellement vouer à l'échec thérapeutique et même être dangereuse pour la santé du patient tout en entraînant une perte de chance pour les malades. (39)

En effet, en 2003, un rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) décrivait que l'observance était un problème considérable pour la prise en charge des pathologies chroniques avec un taux d'observance de 50% en moyenne. (40) Cette haute prévalence au sujet de la faible adhésion au traitement augmente la morbidité, les complications médicales, les coûts du système de santé, mais contribue aussi à une diminution de la qualité de vie des patients. (41) De manière générale, on retrouve un manque de l'observance au traitement chez les patients adultes et adolescents chez qui la prise ou non de leur traitement, est totalement, ou presque, autonome. (42)

Toutefois, il y a un manque de données au sujet de l'observance propre des adolescents. En effet, dans beaucoup d'études pédiatriques les enfants et les adolescents sont regroupés sans distinction alors que l'observance des enfants dépend principalement de leurs parents, ce qui n'est en majorité pas le cas chez les patients adolescents. (42)

L'entrée dans l'adolescence peut ainsi avoir un impact sur l'observance du traitement des pathologies chroniques. En effet, les adolescents peuvent rencontrer des problèmes pendant leur adolescence comme : les défis émotionnels, le dysfonctionnement familial, le sentiment d'être différent, l'envie de rébellion contre la maladie ou encore le non-respect des rendez-vous médicaux. Ces problèmes peuvent influencer sur l'observance. (41)

L'adolescence est une période importante et fragile pour les patients avec la puberté et les changements physiques et cognitifs qu'elle engendre. De plus, c'est aussi une période de développement de l'image de soi et d'affirmation de son identité. Les adolescents transitionnent d'une dépendance totale de leurs parents à une autonomie progressive. Ils ressentent le besoin de contrôler leur vie, ce qui entraîne une augmentation du goût du risque et des comportements dangereux. En effet on peut dire qu'ils développent un « risk-taking behaviour », le fait de diminuer l'adhérence à son traitement pouvant ainsi être une façon de tester ses propres limites. (14)

Également, il est fréquent que les patients souffrant de maladies chroniques se sentent différents, c'est d'autant plus vrai pour les adolescents qui ont envie de ressembler à leurs amis, de ce fait, ils nient ou cachent leur pathologie à leurs camarades dans le but de se faire accepter ou pour rentrer dans les « codes ». (14) Très souvent, les patients n'ont pas conscience dans l'immédiat des conséquences de ne pas prendre son traitement et de l'importance de celui-ci. (38)

Il faut également noter que l'adolescence est une période à haut risque de dépression et autres troubles de l'humeur. Ce facteur est à prendre en compte car il influence grandement l'observance. La psychologie est une notion essentielle chez les adolescents, il est primordial de s'assurer d'une bonne santé mentale et psychologique chez tous les adolescents, qu'ils soient atteints d'une pathologie ou non. La santé psychologique influence les choix et les pensées des adolescents, celle-ci peut donc influencer sur l'observance. En effet, une analyse post-hoc a trouvé des taux plus élevés de diagnostics DSM-IV (*manual diagnostique et statistique des troubles mentaux*) chez les personnes dont le contrôle glycémique était faible par rapport à celles chez qui le contrôle était correct. (43)

Ces différents facteurs peuvent ainsi entraîner une perte d'adhérence aux médicaments ainsi qu'un manque d'assiduité aux rendez-vous médicaux.

Pour les patients atteints de la cystinose, l'adolescence présente différents problèmes. Parmi eux, nous pouvons retrouver une mauvaise observance du traitement, un développement des lésions pluri-systémiques ou encore une progression de la maladie rénale chronique. Il est nécessaire de préparer les adolescents atteints de la cystinose aux différents

problèmes qu'ils pourront rencontrer dans l'adolescence. De ce fait, un bon accompagnement des patients est essentiel pour la transition de l'enfance vers l'adolescence. (16)

Pour maintenir et garantir une bonne observance, mais aussi pour limiter la progression de la maladie et les éventuels dégâts, il est important d'éviter et de maîtriser au maximum ces comportements à risque. Pour ce faire, il est nécessaire dans un premier temps d'identifier les facteurs de risque de la non-observance et dans un second temps de mettre en place différentes mesures afin de diminuer ou d'éliminer ces risques. Il est par exemple possible d'affecter un coordinateur de santé au patient lors de la transition des soins, de promouvoir l'éducation thérapeutique, de développer des programmes d'aides pour la famille, de développer des applications digitales et bien d'autre encore.

Ainsi, pour palier à ce problème d'adhérence thérapeutique, nous sommes amenés à nous demander : comment peut-on améliorer l'observance des patients adolescents atteints d'une pathologie chronique ?

Dans le but de répondre à cette problématique, nous avons effectué une revue de la littérature afin d'explorer les interventions et les approches qui ont été testées et mises en place pour les adolescents atteints de pathologie chroniques et présentant des problèmes d'observance. Notre objectif était d'identifier les stratégies qui pourraient être applicables à la cystinose. Nous avons pris la décision de nous centrer sur les pathologies chroniques en général plutôt que de se limiter aux seules pathologies orphelines. Cette approche plus large a permis d'obtenir un éventail d'information plus important. En examinant les études existantes nous avons cherché à identifier les interventions réussies, les outils d'accompagnements et autres programmes facilitant l'observance thérapeutique des adolescents.

Dans notre démarche, nous avons pris la décision de centrer notre équation de recherche spécifiquement sur les adolescents, nous avons exclu les articles portant sur les enfants et les adultes, ce qui va nous permettre de nous concentrer sur les interventions et les pratiques adaptées aux besoins particuliers des adolescents. Pour nous assurer de la qualité et de la pertinence des articles, nous avons choisi d'utiliser exclusivement la base de données PubMed qui garantit un accès à une collection d'articles scientifiques dans le domaine médical. Nous avons effectué nos recherches à l'aide de mots-clés et d'un vocabulaire contrôlé par « MESH » (*medical subject headings*). (Tableau V) Nous avons également filtré les articles en

langue anglaise, étant la langue la plus utilisée, pour accéder à un plus grand nombre d'articles. Enfin, nous avons limité notre recherche aux articles disposant du texte intégral gratuitement. En adoptant ces différents critères d'inclusion et d'exclusion nous nous sommes assurés d'obtenir des résultats pertinents pour la recherche.

Sujet	Terme MeSH
Type de patient	- Adolescent - Teenager
Pathologies	- Chronic disease - Chronic pain - Rare diseases - Inflammatory bowel disease - Diabetes Mellitus - Asthma - Cystic Fibrosis - HIV infections - Hypertension - Renal insufficiency - Organ transplantation
Thérapie utilisée	- Medication adherence - Treatment adherence and compliance - Telemedicine - Mobil applications - Social media - Patient education - Self-management - Counseling - Family - Behavior therapy - Reminder systems - Feedback

Tableau V : tableau récapitulatif des termes MeSH utilisés pour la recherche PubMed.

Notre équation de recherche a permis d'obtenir un total de 170 articles. Pour procéder à une première sélection, nous avons lu les abstracts de ces 170 articles afin de déterminer leur pertinence et exclu 118 d'entre eux, qui ne répondaient pas aux critères d'inclusions, qui étaient des doublons ou qui étaient hors sujet.

Nous avons ensuite évalué le texte intégral des 52 articles restants pour en examiner le contenu en détail. Après une analyse approfondie, nous avons exclu 30 articles pour des raisons

telles que la population incluse, la langue utilisée dans le texte intégral, l'absence de résultats, le manque de pertinence ou lors de divergences entre l'abstract et le texte intégral (Figure 12)

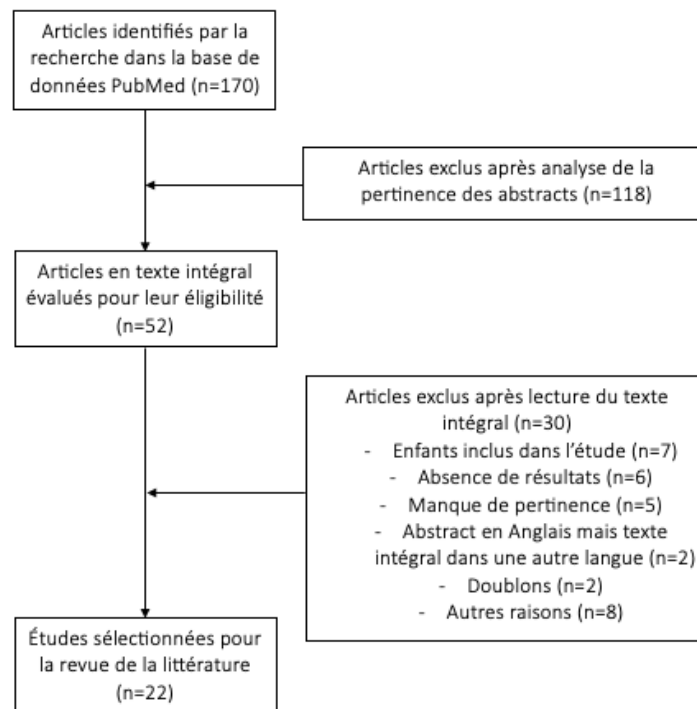


FIGURE 12 : FLOW CHART DE L'EQUATION DE RECHERCHE.

Nous avons ainsi retenu 22 articles qui répondaient spécifiquement à nos objectifs de recherche et qui fournissaient des informations pertinentes sur les interventions et les approches liées aux problèmes d'observance. Ces articles ont fait l'objet d'une extraction de données.

Dans ces 22 articles : 4 articles étaient des études portant sur le self-management et la psychologie positive, 3 études examinaient le support de la famille et des pairs, 5 ciblaient particulièrement l'entretien motivationnel, 2 articles portaient sur l'éducation thérapeutique, 7 articles ont ciblé les solutions digitales en tant que support et 1 article combinait les solutions digitales aux autres thérapies énoncées. (Annexe 3)

Nous allons dans la suite de cette thèse, après avoir finalisé la sélection des articles pertinents, présenter en détail les différents résultats obtenus à travers ces articles, ainsi que les interventions et les pratiques qui se sont avérées efficaces.

I- SELF MANAGEMENT

Le « Self Management » ou « autogestion » correspond à la capacité des patients à gérer leur propre santé et à participer activement à leur propre traitement médical ou à leur plan de soins. Cela implique de prendre la responsabilité de suivre les recommandations des professionnels de santé en matière de traitement, de médicament, de soins personnels et de comportements de santé, dans le but d'atteindre les objectifs de traitement fixés. (44)

Soutenir l'autogestion des soins est essentiel pour les adolescents aussi bien sur le plan médical que social. Ce terme fait également référence aux services mis à disposition par les systèmes de santé pour les adolescents malades. C'est avant tout une collaboration entre le patient, sa famille et les prestataires de soins. (45)

En effet, dans le contexte médical, l'autogestion des soins met l'accent sur le rôle actif du patient. Cela peut inclure la compréhension des informations sur la maladie et sur les traitements, la participation à la prise de décision, l'acquisition de compétences d'autosoins, la gestion du stress et des émotions liés à la maladie, la communication efficace avec les professionnels de santé, l'automédication et l'organisation du suivi du traitement prescrit. (44)

De plus, le self management peut également améliorer la qualité de vie des patients mais aussi les aider à prévenir les possibles complications liées à la maladie. Il est important que les professionnels de santé encouragent et soutiennent le self management chez les patients pour favoriser une adhérence thérapeutique durable.

Une intervention de self-management « YourWay » a été testée par Shelagh A. Mulvaney et ses collègues et avait pour but d'améliorer les comportements d'autogestion des adolescents atteints de diabète de type 1. Les patients inclus avaient entre 13 et 17 ans et devaient suivre 6 histoires créées par une équipe d'experts basées sur des problèmes psychosociaux et liées à l'autogestion du diabète. Les adolescents devaient faire le lien entre les expériences décrites dans ces histoires et leurs expériences personnelles. Il s'en suivait deux cycles de résolution guidé des problèmes avec : l'identification du ou des problèmes, la génération de solutions, la sélection des solutions, la planification, et enfin, la mise en œuvre et le suivi de l'évaluation. Les résultats ont montré une bonne capacité des adolescents dans la résolution des problèmes de gestion du diabète pouvant ainsi être applicables en vie réelle,

ainsi qu'un taux de satisfaction important de la part des adolescents mais également de la part de leurs parents à la suite de cette intervention. (46)

Tonja R. Nansel et ses collègues ont également étudié le self-management dans le diabète de type 1. Cette fois-ci les 81 patients inclus étaient randomisés en deux groupes. Le groupe témoin a reçu les soins habituels classiques tandis que le groupe test a participé à six séances d'auto-gestion, avec en supplément, la mise en place d'objectifs à atteindre ainsi que des sessions de résolutions des problèmes réalisés par des éducateurs non-professionnels. Ces éducateurs avaient reçu plusieurs heures de formation dans le management du diabète. Le but de ces interventions était de motiver les adolescents dans leur capacité à gérer leur maladie. A court et long terme, les résultats ont montré un effet bénéfique sur l'HbA1c (hémoglobine glyquée). Après stratification de l'âge, cet effet a montré à court terme une significativité chez les adolescents les plus âgés inclus dans l'étude. (Tableau VI) (47)

Table 2—ANCOVA treatment group effects with age and baseline values of each outcome as covariates, treatment group means adjusted for age and baseline values, and intent-to-treat analyses

	Short-term follow-up			1-year follow-up		
	Control	Intervention	P	Control	Intervention	P
Metabolic control						
A1C percent above upper limit of normal	46.77 ± 2.64	39.58 ± 2.71	0.06	50.28 ± 3.50	43.68 ± 3.50	0.06
A1C by age interaction	—	—	0.03	—	—	0.04
Metabolic control (stratified analysis)						
Age 11–13 years						
A1C percent above upper limit of normal	38.16 ± 3.56	37.49 ± 3.39	0.89	40.62 ± 4.23	42.71 ± 4.12	0.73
Age 14–16 years						
A1C percent above upper limit of normal	56.91 ± 3.89	42.30 ± 4.35	0.02	61.06 ± 5.64	45.21 ± 5.81	0.06
Adherence						
Parent report of adherence	0.65 ± 0.01	0.65 ± 0.01	0.97	0.62 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.76
Child report of adherence	0.66 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.06	0.63 ± 0.02	0.62 ± 0.02	0.47
Beliefs						
Self-efficacy	8.16 ± 0.16	7.82 ± 0.16	0.14	7.73 ± 0.25	7.50 ± 0.26	0.52
Positive outcome expectations	6.45 ± 0.26	6.43 ± 0.27	0.96	6.87 ± 0.26	6.11 ± 0.27	0.05
Negative outcome expectations	8.10 ± 0.17	7.81 ± 0.18	0.26	7.67 ± 0.29	6.96 ± 0.30	0.09
Quality of life						
Impact	—	—	—	41.37 ± 1.27	45.04 ± 1.33	0.05
Worry	—	—	—	19.62 ± 0.86	18.93 ± 0.90	0.58
Satisfaction	—	—	—	65.88 ± 1.96	66.45 ± 2.05	0.84

Data are adjusted means ± SE. ANCOVA treatment group effects with age and baseline values of each outcome as covariates, treatment group means adjusted for age and baseline values, and intent-to-treat analyses.

Tableau VI : résultats à court et long terme de l'intervention sur l'HbA1c, d'après Tonia R. Nansel et al, Diabetes Care, 2007

Les pratiques d'autogestion et celles basées sur la **psychologie positive** sont étroitement liées. L'autogestion implique la participation active du patient ainsi que la prise de responsabilité. Les interventions basées sur la psychologie positive quant à elles, se

concentrent plutôt sur les aspects positifs et sur le renforcement des forces et des attitudes constructives. Ainsi, une personne qui adopte une approche positive envers sa santé est plus susceptible d'entreprendre activement des actions favorisant son autogestion. De ce fait, en encourageant les émotions positives, l'optimisme et la gratitude ces interventions peuvent favoriser l'adhérence des patients quant à leur traitement.

Dans cette revue de la littérature, deux articles ont traité de la psychologie positive :

Abordé dans une étude en 2014, le groupe de recherche dirigé par Sarah S. Jaser avait pour objectif de tester une intervention sur la psychologie positive dans l'amélioration de l'adhésion et de la gestion du diabète de type 1 chez 39 adolescents âgés de 13 à 17 ans pendant 8 semaines. Le premier groupe de patient, aussi appelé groupe « test » a reçu une intervention de psychologie positive utilisant notamment la gratitude, l'affirmation de soi ainsi que des récompenses. Le groupe témoin, quant à lui a reçu une intervention basée sur le contrôle de l'attention et recevait du matériel éducatif sur le diabète par courrier. Cette étude a permis d'observer une association significative entre les effets de la psychologie positive et les mesures d'adhésion et de régulation de la glycémie. (48)

Également, dans une étude de Marisa E. Hilliard et son équipe menée en 2019, la psychologie positive a été évaluée à travers une intervention comportementale mettant en avant la communication positive envers les adolescents. Pour ce faire, les prestataires de soins faisaient après chaque visite clinique un résumé aux patients mettant en avant leurs points forts au sujet de la gestion de leur maladie. Le but était dans un premier temps de renforcer ces points forts, puis dans un second temps de sensibiliser les adolescents sur les comportements à adopter pour une observance optimale. Une amélioration significative a été démontrée concernant les points forts mis en avant tout au long de l'étude, sur l'observance, sur la relation avec les prestataires de soins ainsi que sur le fardeau de la maladie pour les patients. (49)

En somme, les différentes études ont démontré de manière cohérente que le self-management et la psychologie positive exercent une influence positive sur l'adhérence des patients. Elles favorisent l'autonomie, la motivation et l'engagement actif des adolescents.

II- LA FAMILLE ET LES PAIRS

La famille joue un rôle considérable dans l'accompagnement des adolescents atteints de maladies chroniques au quotidien. En effet, la majeure partie de la gestion des maladies chroniques s'effectue quotidiennement et notamment au domicile familial. Ainsi, la famille peut influencer grandement sur le comportement des individus.

Une adaptation au sein de la famille est indispensable lors de pathologies chroniques et d'autant plus lors de l'annonce tardive d'une pathologie. Ainsi, une cohésion entre les différents membres de la famille et un fonctionnement positif sont des éléments nécessaires et influençant sur le comportement des adolescents, la motivation ou même sur la confiance. De ce fait, la famille est considérée comme étant un facteur prédictif important. (43)

Toutefois, l'implication de la famille doit être mesurée. Celle-ci doit être concertée et appropriée au besoin de la personne et de sa pathologie. En effet, dans certains cas, l'implication de la famille peut facilement être perçue comme intrusive et l'adhésion qui en découlera sera négative. (43)

En somme, la famille peut être un soutien direct pour faciliter l'autogestion des maladies en ce qui concerne les médicaments, la pathologie et sa compréhension, et tous les facteurs annexes.

Il est toutefois important de rappeler que certains critères peuvent influencer l'implication de la famille dans le soutien ou dans l'aide à la gestion de la maladie des adolescents. En effet, certains paramètres sociaux-économiques sont à prendre en compte : les ressources économiques ou encore le capital social des familles peuvent être des déterminants ajoutant une complexité considérable dans la gestion quotidienne de la pathologie des jeunes. (50) De ce fait, les adolescents ayant des problèmes émotionnels, familiaux, économiques mais également des problèmes de santé mentaux ont plus de difficultés à adhérer aux traitements thérapeutiques et s'investissent moins en termes d'observance. A l'inverse, les patients ayant le soutien de leurs parents et un bon cadre de vie, avec une santé mentale optimale, ont plus de chance d'avoir une bonne observance de traitement. (41)

Le fonctionnement de la famille et les conflits familiaux étant des facteurs prédictifs dans l'adhésion du traitement par les adolescents, une étude menée par Danny C Duke et son équipe a testé la thérapie comportementale familiale dans le diabète. Cette thérapie était dispensée à distance, par télésanté, pour un premier groupe, et en clinique pour un second groupe. Cette thérapie comprenait 4 composantes d'intervention axée sur la famille, la communication, la thérapie cognitive et comportementale et la résolution des problèmes. Un total de 90 adolescents ont participé à cette étude accompagnés de leurs parents. A l'issue de celle-ci, les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant les résultats de la thérapie entre les deux groupes que ce soit réalisé en clinique ou à distance. Une différence statistique a été observée dans les deux groupes en termes de réduction de conflits familiaux et d'acceptation de la maladie comparée à l'inclusion. Ces améliorations sont associées également à une meilleure observance et donc un meilleur contrôle de la glycémie. (51)

Au-delà du soutien apporté par la famille, celui apporté par les amis et les pairs contribue d'un point de vue émotionnel à une meilleure acceptation du traitement et de la maladie, mais influence aussi sur la qualité de vie des patients. Il est important pour les adolescents d'avoir la possibilité de se confier hors du contexte familial et de se sentir psychologiquement bien au quotidien. Cela passe donc par un lien et un soutien important par les amis mais aussi par les pairs.

L'accompagnement par les pairs peut se définir comme des pratiques d'entraides par des personnes ayant la même situation. C'est un soutien égalitaire basé sur l'entraide et la solidarité, le partage et la mise en commun d'expériences et de conseils. (52) Dans notre cas, le soutien par les pairs correspond au soutien des adolescents malades par d'autres personnes ayant la même pathologie ou le même traitement.

Une étude qualitative menée par Camerin A Rencken et ses collègues chez des patients vivant avec le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) consistait à évaluer l'avis des adolescents et des professionnels de santé sur les groupes de soutien par les pairs, comme la mise en place de clubs d'adolescents. Les soignants ont estimé que les groupes de soutien augmentaient l'acceptation de soi et l'adhésion au traitement des personnes vivant avec le VIH. Ces clubs d'adolescents permettaient d'agir sur la motivation pour les familles et pour les adolescents, sur l'augmentation de l'autonomie, sur la maturité des adolescents et enfin, permettait de répondre à la problématique « comment apprendre à vivre avec le VIH ? ». Cette

étude qualitative a également mentionné que d'autres études avaient observé des résultats positifs similaires au sujet des groupes de soutien par les pairs. (53)

Sur le même principe, une étude menée par Geri R. Donenberg et ses coauteurs a démontré le rôle de la thérapie comportementale dispensée par les pairs. En effet, les adolescents vivant avec le VIH sont confrontés à une mauvaise santé mentale ainsi qu'à des problèmes d'adhérence aux thérapies antirétrovirales. Dans cette étude, les adolescents étaient divisés en deux groupes, l'un ayant reçu les soins habituels et l'autre la thérapie comportementale menée par les pairs. Les pairs étaient des jeunes adultes atteints également du VIH. Les résultats ont montré une bonne participation aux thérapies ainsi qu'une diminution de la dépression et des traumatismes, mais également une amélioration de l'observance au traitement chez les adolescents. (54)

Les études mentionnées ci-dessus démontrent que les proches des patients atteints de pathologies chroniques jouent un rôle important dans la prise en charge de la maladie, dans l'acceptation de celle-ci et dans l'accompagnement quotidien des malades. Ces recherches soulignent l'importance de leur soutien et de leur implication dans le processus de soins.

III- L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL

L'entretien motivationnel (EM) consiste en une approche personnalisée de conseils et est centrée sur le patient. (55) Par cette approche, la motivation et la volonté du patient à changer de comportement sont prises en compte et ont pour but d'être renforcées. L'entretien motivationnel est souvent mis en œuvre avant les stratégies d'éducation thérapeutique. Il permet d'agir sur le comportement des patients.

L'EM est adaptable au développement des adolescents. Il favorise la prise de décision autonome, se concentre sur des objectifs définis, ce qui correspond plutôt bien à l'état de préparation de l'adolescent au changement. (50) En effet, il permet aux patients d'identifier les différents aspects de son comportement pouvant être liés à sa pathologie, d'identifier les avantages et les inconvénients de celui-ci et les changements envisageables. Le rôle du clinicien

est de trouver des moyens pour surmonter les difficultés mais aussi de fixer des objectifs réalistes et atteignables. (55)

Les résultats de cinq études issues de l'équation de recherche traitent spécifiquement du sujet de l'EM et de son efficacité en tant qu'approche thérapeutique visant à promouvoir l'adhérence des patients.

La première étude menée par le groupe de recherche d'Anna R. Kahkoska en 2019 est un essai clinique randomisé nommé « FLEX » d'une durée de 18 mois. Cette étude évaluait une intervention comportementale comprenant un entretien motivationnel dans le but d'accroître l'adhésion et l'autogestion chez les patients adolescents atteints de diabète de type 1. Le groupe traitement bénéficiait de cet entretien motivationnel tandis que le groupe contrôle recevait les soins habituels. Les résultats des critères secondaires de cette étude tendent à la positivité sur la motivation des adolescents, sur leur capacité à résoudre des problèmes concernant leur pathologie, sur l'autogestion et sur l'amélioration de la qualité de vie générale. (56)

Une étude de Christina Reinauer et ses collègues a démontré l'utilité des entretiens motivationnels chez des adolescents atteints de dépression ou ayant des troubles de l'anxiété. Un total de 164 adolescents ont été randomisés ou dans le groupe témoin qui a reçu les traitements habituels ou dans le groupe test qui a reçu un entretien motivationnel basé sur la prise en charge de la santé mentale et sur le dépistage. Cette étude a montré une diminution au niveau des scores d'anxiété chez les patients adolescents ayant eu des rendez-vous avec des pédiatres formés à l'entretien motivationnel, contrairement à l'autre groupe de patients. (57)

L'équipe de Kevin A. Hommel a, lors d'un essai clinique contrôlé randomisé, évalué une thérapie personnalisée axée sur le comportement dans la non-observance des adolescents atteints de MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin). Cette thérapie se composait de 4 séances axées sur l'observance dispensées par des cliniciens. Tous les patients inclus dans le groupe traitement ont obtenu un gain statistiquement significatif de l'observance pour l'un de leur traitement. (58)

Dans une étude de Catherine Stanger et ses collègues, une intervention motivationnelle a été testée chez des parents et des adolescents atteints de diabète de type 1 mal contrôlé. Cet essai comprenait 14 semaines d'entretien motivationnel, de sessions de gestion en clinique et

de gestion par les parents dans le but d'augmenter la surveillance de la glycémie et l'observance des adolescents. Les thérapeutes ayant réalisé les entretiens étaient tous des cliniciens formés. Les résultats qui découlent de cette étude montrent une augmentation significative de la surveillance glycémique avec une diminution et un meilleur contrôle de l'hémoglobine glyquée. (59)

L'impact de l'entretien motivationnel dans le changement du comportement et dans un contrôle meilleur de la maladie a également été analysé dans une étude réalisée en 2012 par S. Channon et son équipe. Cette étude se composait de sessions d'entretien motivationnel sur une durée de 6 mois via des ateliers, des vidéos de formation, des jeux de rôle, etc. Une diminution significative de l'HbA1c moyenne pendant et après la durée de l'étude a été démontrée (Tableau VII), celle-ci est passée respectivement de 10,8 avant l'étude à 9,7 puis 10. De plus, le diabète a également été ressenti comme plus facile à vivre quotidiennement par les adolescents comparés au groupe témoin. (55)

Table 1 Mean HbA1c results before, during, and after the intervention period for the intervention and comparison groups

Time period	Mean HbA1c results								
	Intervention group						Comparison group		
	Whole group			Subgroup with complete data set					
	Mean	SE	n	Mean	SE	n	Mean	SE	n
Before	10.8	0.38	22	10.9	0.51	11	10.1	0.28	25
During	9.7*	0.48	11	9.7*	0.48	11	9.9	0.29	20
After	10.0*	0.45	17	9.9*	0.42	11	9.9	0.35	8

*p<0.05 compared with mean before the intervention.

Tableau VII : variations de l'HbA1c moyenne avant et après intervention, d'après Channon S et al, Arch Dis Child 2003

Les cinq études détaillées fournissent des résultats cohérents quant à l'utilité des entretiens motivationnel comme outil efficace pour améliorer ou influencer l'observance des patients adolescents.

IV- L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

Pour faire suite aux entretiens motivationnels et comportementaux, une des solutions potentielles pour améliorer l'observance des adolescents atteints de pathologies chronique est l'éducation thérapeutique (ETP).

L'ETP permet aux adolescents une meilleure compréhension de leur maladie et de leur traitement mais aussi de comprendre pourquoi il est important de prendre ses médicaments conformément aux instructions des professionnels, à quel moment, comment, et quels en sont les bénéfices. De manière globale, l'ETP permet d'accroître les connaissances des patients. (50,60)

Une mission supplémentaire de l'ETP est la sensibilisation aux conséquences de la non-observance : comme l'aggravation des symptômes, les complications de santé, les hospitalisations ou les effets négatifs sur leur qualité de vie. Tout ceci permet aux adolescents de prendre conscience des risques possibles associés et ainsi d'accepter plus facilement à leur traitement. (60)

De plus, l'ETP peut encourager les adolescents à gagner en responsabilité et en autonomie et de ce fait à prendre en main leur propre santé et leur traitement par l'obtention de compétences d'autosoins telles que : la prise de médicaments, la bonne utilisation des appareils médicaux, la gestion des symptômes et la communication avec les professionnels de santé. (60)

Ces différents points peuvent ainsi permettre d'augmenter leur confiance et leur autonomie et de ce fait, renforcer leur motivation à être observants dans leur traitement. (60)

Les séances d'éducation thérapeutique doivent être adaptées aux besoins et aux préférences spécifiques des adolescents. Il est nécessaire d'adopter des méthodes d'enseignement appropriées et validées comme des approches interactives et participatives ; l'utilisation d'un vocabulaire clair et concis plutôt que professionnel. Également, il est important de compléter toutes les informations communiquées à l'oral par des documents écrits à remettre aux patients sous la forme de livrets, de brochures ou tout autre support. (38,50)

Enfin, ces sessions d'ETP doivent être maintenues dans le temps et répétées à des intervalles de temps réguliers pour être optimales et efficaces. (60) Ces sessions sont d'autant plus importantes dans le cas de la cystinose où les informations et les connaissances liées à la maladie et au traitement ont été initialement transmises aux parents.

Pour résumer, l'éducation thérapeutique peut se décomposer en quatre étapes (60) :

- La compréhension des perspectives pour le patient,
- L'éducation,
- L'acquisition de connaissances et de compétences,
- L'évaluation.

Dans la revue de la littérature, deux articles ont mentionné comme approche l'éducation thérapeutique :

Une étude menée par Shemesh et son groupe a été réalisée chez des patients adolescents non-observants ayant subi une transplantation hépatique pédiatrique. Cette étude consistait à augmenter la fréquence des visites cliniques chez ces patients et à ajouter une démarche éducative ciblée sur l'importance de l'observance concernant leur traitement immunosuppresseur. Cette stratégie a conduit à une tendance à la diminution des épisodes de rejet et à l'augmentation de l'adhésion aux médicaments. (61)

Karla K.H. Vaz et ses collaborateurs ont dans une étude pilote cherché à évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'éducation thérapeutique sur l'observance chez des patients âgés de 11 à 18 ans. Les patients inclus étaient divisés en deux groupes, le premier groupe de patients a reçu des soins habituels et le second groupe a reçu une intervention éducative. Les sessions se déroulaient avec un éducateur et duraient 20 minutes en moyenne. Les patients du bras intervention recevaient également un guide de poche regroupant des informations sur les fonctions et l'anatomie gastro-intestinale, les procédures GI, les différentes classes de médicaments utilisés et contenait également des réponses aux questions fréquemment posées. Cette étude a, elle aussi, montré une tendance à l'amélioration de l'observance ainsi que des connaissances plus approfondies sur les maladies inflammatoires de l'intestin chez les adolescents présents dans le groupe d'intervention éducative. (60)

Ainsi, l'éducation thérapeutique est un moyen ayant fait ses preuves et pouvant être utilisé dans l'amélioration de la gestion de la maladie et des connaissances de celle-ci. De ce fait, ce moyen permet indirectement d'améliorer l'observance chez les patients adolescents.

V- LES SOLUTIONS DIGITALES

Les solutions digitales, telles que les applications mobiles, les dispositifs connectés, les plateformes en ligne et autres technologies de santé numérique, peuvent également être un support influençant l'observance thérapeutique des patients.

En effet, les contraintes de temps et de ressources en milieu clinique ont poussé au développement de l'utilisation de la technologie. Ainsi, des interventions basées sur internet et via l'utilisation de téléphones portables se sont multipliées afin de promouvoir l'adhésion aux médicaments. (50)

Les adolescents étant de manière générale de grands utilisateurs de la technologie, des smartphones et autres applications digitales, un grand nombre d'études réalisées a pris cette approche thérapeutique pour cible. Ainsi, huit des vingt-deux articles de l'équation de recherche traitent des solutions digitales comme solution envisageable pour l'amélioration de l'observance des adolescents.

Voici différentes façons où les solutions digitales peuvent contribuer à cet objectif :

LE SYSTEME DE RAPPELS :

Les applications mobiles et les dispositifs connectés peuvent envoyer des rappels automatisés aux patients quant à la prise de leurs médicaments aux moments appropriés mais également pour rappeler certains rendez-vous médicaux. Cette méthode peut aider à éviter les oublis et à maintenir un schéma de prise cohérent, qui peut améliorer l'observance thérapeutique. (50,62)

Cette méthode a été testée dans une étude contrôlée randomisée par Kevin B. Johnson et ses collègues. Le projet était de tester une application téléphonique ayant pour but d'envoyer des rappels via des « short message service » (SMS) à des heures prédéfinies pour

l'administration des médicaments. Cette application a été testée sur une période de 3 semaines et avait pour objectif d'augmenter le taux d'adhésion thérapeutique des adolescents souffrant d'asthme. Le nombre de patients inclus dans l'étude était de 96 et les adolescents avaient entre 12 et 17 ans. Ils étaient randomisés ou dans le bras « test » ou dans le bras « contrôle ». Les résultats (Figure 13) portant sur la qualité de vie, l'adhérence thérapeutique et le self-management ont atteint une différence significative dans le groupe ayant utilisé l'application comparé à l'inclusion. (63)

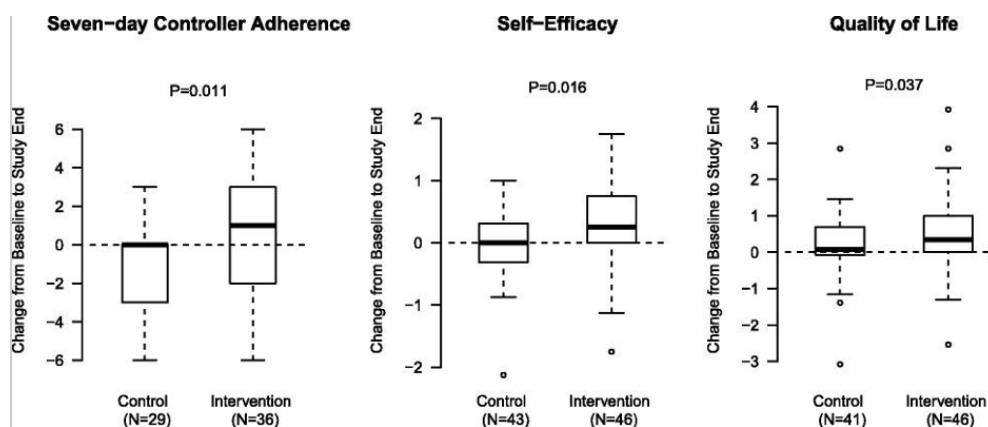


FIGURE 13 : RESULTATS DE L'INTERVENTION SUR LA QUALITE DE VIE, L'ADHERENCE ET LE SELF-MANAGEMENT, D'APRES KEVIN B

JOHNSON ET AL, J AM MED INFORM ASSOC, 2016

Pareillement, dans une étude prospective menée par Miloh et son groupe en 2009. Des rappels par SMS ont été mis à l'épreuve dans leur capacité à améliorer l'observance thérapeutique chez 41 patients adolescents ayant une moyenne d'âge de 15 ans. Ces patients avaient subi une transplantation hépatique et étaient traités par tacrolimus. Des SMS ont ainsi été envoyés à la personne responsable de l'administration du traitement, c'est-à-dire, le patient ou bien le soignant, demandant de confirmer la bonne prise du médicament. Dans le cas où le patient ne répondait pas dans le délai imposé, un message de rappel était envoyé au soignant. Un an après l'intervention, il a été démontré un écart-type significativement plus faible chez tous les participants de l'étude concernant les taux de tacrolimus, mais aussi une incidence significativement plus faible de rejet hépatique avec douze patients ayant subi un rejet cellulaire aigu au cours de l'année précédant l'étude, contre 2 épisodes de rejet au cours de l'étude ($p=0,02$). (64)

Enfin, dans une étude de D.E. McGill et ses collègues, une intervention par SMS a été testée pendant 18 mois sur 147 adolescents âgés de 13 à 17 ans. L'intervention consistait à envoyer des rappels textuels à des moments spécifiques de la journée pour rappeler aux patients, dans un premier temps, de vérifier leur glycémie et dans un second temps, de répondre à cet SMS par la valeur mesurée de la glycémie. Chez les patients ayant répondu aux différents rappels avec un taux supérieur à 50% des jours tout au long de l'étude, le bénéfice glycémique était cliniquement significatif. (65)

LE SUIVI DES SYMPTOMES ET DES PROGRES

Le suivi des symptômes et des progrès peut également se faire par le biais des solutions digitales. Cela peut ainsi permettre aux patients, mais aussi aux soignants, de suivre l'évolution des symptômes, d'avoir accès aux résultats de laboratoire et in fine, de suivre la progression dans le temps. De plus, cela peut aider les patients à prendre conscience de l'efficacité de leur traitement et à mieux comprendre l'impact de l'observance sur leur santé. En effet, en visualisant leurs progrès, les patients peuvent être encouragés à maintenir leur traitement de manière cohérente.

Cela a été mis en place lors d'une intervention initiée par Aaron E Carroll et ses coauteurs. Basé sur la surveillance du glucose par téléphone, ce système consiste en une combinaison de deux appareils : un téléphone et un glucomètre appelé « glucophone ». Cet appareil permet de transmettre automatiquement les valeurs de la glycémie autosurveillée à un ordinateur hôte contrôlé par un professionnel de santé à distance ; qui peut identifier les schémas de contrôle glycémique et alerter le patient si besoin. De plus, ce système permet de faciliter l'interaction entre le professionnel de santé et le patient en cas de nécessité. Le but était de mettre en évidence un impact positif sur l'autonomie du patient quant à la gestion de son traitement et la compréhension de ses analyses et ainsi observer une influence au niveau de l'adhérence thérapeutique. Les 39 patients inclus dans cette étude avaient entre 13 et 18 ans et plus de la moitié d'entre eux ont estimé que le « glucophone » leur avait permis de mieux identifier leurs signaux corporels, qu'il avait permis d'augmenter leur indépendance dans la gestion de leur pathologie. (66)

L'EDUCATION ET LA MOTIVATION :

Les supports digitaux peuvent également être utile pour fournir aux patients des informations éducatives sur leur maladie, leur traitement et l'importance de l'observance thérapeutique. Cela permet de combiner les bénéfices des séances d'éducation thérapeutique classiques, à la praticité du support digital. De plus, par leurs fonctionnalités interactives, les solutions digitales peuvent renforcer la motivation des patients et les encourager dans leur engagement à être observant et à maintenir des comportements appropriés pour leur santé. (67)

C'est ce qui a été mis en œuvre dans une étude pilote dirigée par Shelagh A. Mulvaney et ses collaborateurs dans laquelle une double intervention mobile/internet nommée « SuperEgo » a été développée dans le but d'améliorer l'observance thérapeutique par le biais de messages personnalisés. L'objectif était de fournir des conseils aux utilisateurs atteints de diabète et de les motiver à gérer leur pathologie. Avant l'inclusion, les patients ont dû identifier les obstacles qu'ils rencontraient en lien avec l'observance de leur traitement, de ce fait, les messages reçus tout au long de l'étude étaient ciblés et personnalisés. Cet essai a été réalisé sur 28 participants et bien qu'avec un échantillon faible, des résultats significatifs ont été observés sur l'Hb1AC : au début de l'étude, le taux était similaire dans les deux groupes alors que trois mois plus tard l'Hb1AC avait augmenté dans le groupe contrôle alors qu'elle était restée identique dans le groupe de patients utilisant « SuperEgo ». Ainsi, les interventions sur mobile et sur internet ont montré un effet prometteur sur le contrôle de la glycémie des patients. (67)

Une seconde intervention, cette fois-ci, combinant des principes d'intervention comportementale par le biais du numérique a été réalisée par Giselle Mosnaim et son groupe. Cette étude était basée sur la théorie sociale et cognitive et sur les principes d'éducation et de formation. L'adhésion au traitement des adolescents aux corticostéroïdes inhalés (CSI) a été évaluée. Les patients inclus avaient entre 11 et 16 ans. L'application avait pour objectif de fournir des messages positifs à chaque bouffée de CSI prise. Les résultats ont démontré une amélioration objective de l'adhésion aux CSI avec une adhérence de 19% à l'inclusion puis à 67% à la huitième semaine. (Figure 14) Ainsi qu'une amélioration sur le contrôle de l'asthme avec un score de 18 points au questionnaire ACT (*Asthma Control Test*) à l'inclusion et un score de 23 points à l'issue des 8 semaines. De plus, 58% des participants ont atteint la différence

minimale cliniquement importante sur ce critère, qui était d'une différence de 3 points par rapport à l'inclusion. (68)

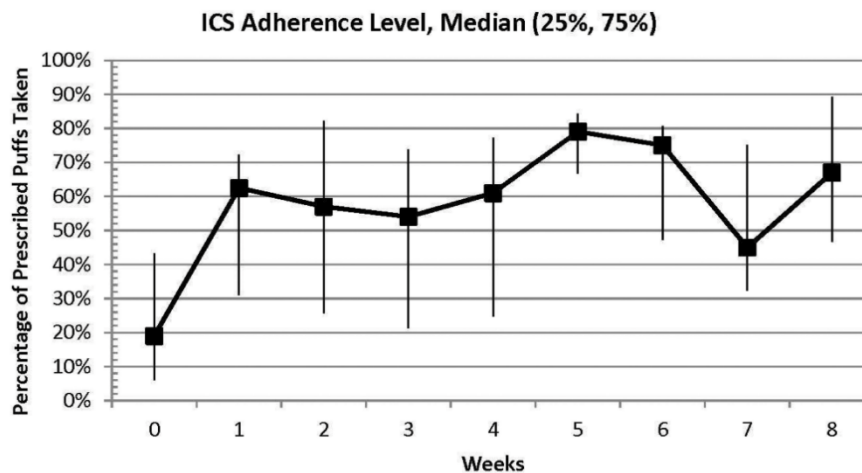


Figure 2. Median Percent ICS Adherence at Baseline and During Treatment

This graphically represents median ICS adherence at baseline and each week of the 8-week active treatment phase for the cohort of study participants.

FIGURE 14 : RESULTATS DE L'ADHERENCE MOYENNE AUX CORTICOÏDES INHALES, D'APRES MOSNAIM G ET AL, J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT, 2015

AMELIORER LA COMMUNICATION AVEC LES PROFESSIONNELS DE SANTE :

Les solutions digitales peuvent également faciliter et améliorer la communication avec les professionnels de santé. En effet, elles permettent aux patients de communiquer plus facilement avec leurs professionnels de santé, par le biais de messageries sécurisées, de téléconsultations ou d'autres moyens de communication en ligne. La mise en place de ce système peut ainsi faciliter la résolution rapide de problèmes liés au traitement, la réponse à des questions ou préoccupations ou encore la modification du traitement si nécessaire, ce qui peut contribuer à une meilleure observance par la suite. (50)

Dans une seconde étude, Kevin A. Hommel a cette fois-ci mis en place essai clinique visant à tester une approche par la télémédecine chez 9 patients adolescents âgés de 11 à 18 ans et souffrants de maladies inflammatoires de l'intestin. Cet essai comportait une séance hebdomadaire sur Skype d'une durée de 60 à 90 minutes avec un professionnel de santé. Cet essai a su montrer des résultats encourageants en faveur du traitement personnalisé de la non-observance : en effet, l'observance a augmenté en moyenne de 29% pour l'un des traitements. L'observance a été évaluée tout au long de l'étude à partir des données de comptage des

pilules. Également, la mise en place de ce système de télémédecine a été fortement apprécié par les familles car il permet d'éviter les déplacements dans les centres qui sont parfois très éloignés du domicile, mais également de diminuer les coûts de santé. (69)

AUTRE :

La dernière étude issue de la revue de la littérature, utilise les supports digitaux combinés à plusieurs autres approches thérapeutiques vues précédemment telles que le self-management, l'éducation thérapeutique et les thérapies comportementales et motivationnelles. En effet, Richelle C Kosse et ses collègues ont testé dans un essai contrôlé randomisé un outil digital nommé ADAPT (*adolescent adherence patient tool*). Cet outil combinant plusieurs approches contient également des vidéos éducatives, est capable d'envoyer des rappels pour la prise de médicament et permet, par l'existence d'un forum, de faciliter la communication entre les participants, mais aussi avec le pharmacien. Le but principal de ce projet est d'améliorer l'adhérence des patients au traitement. Concernant les inclusions : des pharmacies étaient incluses sur la base du volontariat et les patients étaient âgés de 12 à 18 ans. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient les instructions classiques d'inhalation lors de la première délivrance tandis que dans le groupe d'intervention, les patients ont eu accès à 6 mois d'utilisation de l'application ADAPT en plus des instructions classiques. L'application était reliée à un pharmacien attitré qui avait la possibilité d'interagir avec les patients et d'envoyer des documents supplémentaires ou autre selon les besoins. Les résultats montrent que l'intervention n'a eu aucun effet sur le score MARS (*Medication Adherence Report Scale*) évaluant l'adhérence sur l'ensemble de la population étudiée ($p=0,25$). Toutefois, l'analyse a montré une significativité statistique sur l'observance chez les patients ayant une faible adhésion de base. En effet, le score d'adhérence a augmenté de 1,42 points dans le groupe intervention contre une diminution de 0,70 point dans le groupe contrôle ($p=0,04$). Ainsi, un effet significatif de l'intervention a été noté chez les patients peu adhérents inclus. (Figure 15)

(70)

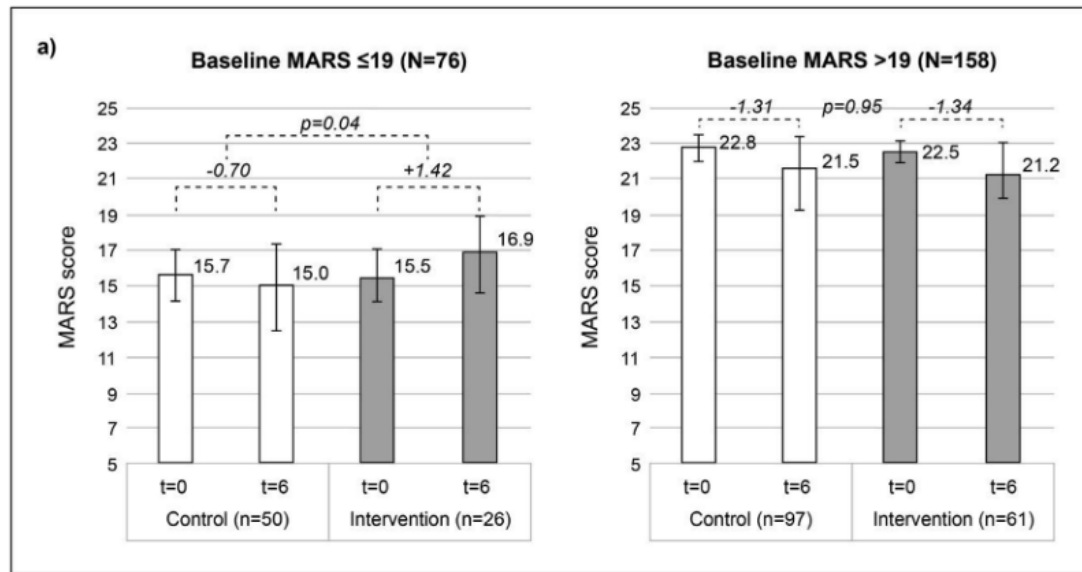


FIGURE 15 : RESULTATS DE L'INTERVENTION SUR LE SCORE MARS CHEZ LES PATIENTS PEU OBSERVANTS A L'INCLUSION, D'APRES KOSSE RC. ET AL, RESPIR MED, 2019

Finalement, les solutions digitales offrent un large éventail d'outils et de fonctionnalités pouvant aussi contribuer à améliorer l'observance des patients envers leur traitement médical. En aidant les patients à se souvenir de prendre leurs médicaments, à suivre leurs symptômes et leur progression, à communiquer, à accéder à des informations éducatives et à personnaliser leur traitement, les solutions digitales peuvent jouer un rôle important dans la promotion de l'observance thérapeutique.

Comme peuvent montrer les résultats de cette équation de recherche, il existe aujourd'hui plusieurs méthodes pouvant être utilisées dans le but d'améliorer l'observance des patients adolescents. Du self-management aux solutions digitales, en incluant la famille et l'éducation thérapeutique, ces différents outils ont fait leur preuve dans certaines pathologies chroniques. Toutefois, toutes les études n'ont pas atteint la significativité statistique, certaines de ces études ont uniquement obtenu une tendance à celle-ci ; cela peut être explicable par le faible nombre de patients inclus dans certaines des études, par les problèmes techniques rencontrés, mais aussi par le manque d'identification des besoins des patients.

En effet, l'étude de D.E McGill a également conclu que pour obtenir de meilleurs résultats, il était primordial d'adapter les interventions pour maintenir les adolescents intéressés et impliqués. (65)

En somme, pour que l'observance soit efficace, elle doit être intégrée aussi bien par les patients que par leur famille. Afin qu'elle soit maintenue dans le temps, l'observance doit être régulièrement évaluée dans le but d'identifier d'éventuelles difficultés et ainsi de trouver les solutions appropriées. Dans cette optique, le soutien, l'autogestion, la communication et l'encouragement jouent un rôle crucial. Les patients ont besoin d'être entourés et soutenus par leurs proches mais également par les professionnels de santé. De plus, une connaissance approfondie de la maladie et des traitements est indispensable afin que les patients intègrent l'importance des étapes du traitement, des bénéfices et des éventuels effets indésirables, d'où la nécessité d'une éducation thérapeutique de qualité.

Enfin, il est de la responsabilité des professionnels de santé d'offrir aux patients différents outils, comme ceux présentés dans les résultats de la recherche bibliographique, et de mettre en place des stratégies d'évaluation de l'observance tout en établissant une relation de confiance avec les patients.

Nous allons dans la suite de cette thèse appliquer les résultats obtenus à la cystinose néphropathique, approfondir l'importance de l'analyse des besoins des patients et montrer comment les professionnels de santé peuvent mettre en œuvre les outils pouvant potentiellement contribuer à une amélioration de l'observance.

PARTIE III : APPLICATION DES RESULTATS A LA CYSTINOSE, ROLE DES AFFAIRES MEDICALES ET DEVELOPPEMENT D'OUTILS.

Les résultats obtenus à la suite de la revue de la littérature montrent que certaines méthodes ont déjà été testées et développées dans plusieurs pathologies chroniques chez les adolescents. Il est maintenant intéressant de voir ce qui pourrait être applicable pour notre pathologie, la cystinose néphropathique.

Plusieurs des méthodes retrouvées dans la revue de la littérature peuvent être appliquées à la cystinose. En effet, le renfort de l'auto-gestion, les entretiens motivationnels ou encore les solutions digitales peuvent être utilisés pour faciliter l'adhésion, le suivi et la gestion des traitements. Également, la mise en place de sessions d'éducation thérapeutique peut s'avérer utile et adaptée chez ces patients pour qu'ils bénéficient d'une formation claire et synthétique sur les pathologies et sur l'importance de la prise de leurs différents traitements.

Cependant, avant de vouloir développer un de ces outils, il est primordial de se poser les questions suivantes : qu'est-ce qui existe actuellement ? Quel est le besoin des patients ? Comment et avec quels moyens mettre en place cet outil ?

Pour répondre à ces questions, il est nécessaire de réaliser une analyse des besoins.

I- L'ANALYSE DES BESOINS

Abordé en seconde partie de cette thèse, il est important d'identifier les besoins spécifiques des patients et en ce qui nous concerne, les besoins des adolescents en termes d'observance. Effectivement, il est primordial d'identifier les outils et les ressources déjà disponibles et utilisés dans le but de soutenir et de renforcer l'observance des patients. Aussi, il est nécessaire de repérer les lacunes, les besoins, les outils manquants et nécessaires aux patients.

En effet, l'analyse préliminaire des besoins permet d'éviter de développer des méthodes et outils non appropriés et qui ne seront donc pas utilisés par les patients. C'est ce qui a été

remarqué lors de la réalisation de la revue de la littérature : certains des résultats n'ont pas atteint la significativité statistique à cause du désintéressement des adolescents durant l'étude. De plus, il est important de prendre en compte les particularités de chaque maladie et les besoins spécifiques de la population cible afin d'adapter les solutions envisagées. En effet, un outil pourra fonctionner pour une pathologie et un type de patient défini mais peut n'avoir aucun intérêt pour une autre pathologie.

L'importance de l'analyse des besoins a été mentionnée dans l'étude de Rachelle R. Ramsey. Cette étude avait pour but de déterminer quels étaient les outils digitaux les plus utilisés par les adolescents afin de sélectionner le bon dispositif pour développer une application digitale. Dans cette étude, il est expliqué l'importance de comprendre les technologies avec lesquelles les adolescents sont le plus susceptible de s'engager et de comprendre comment les adolescents aimeraient utiliser ces technologies pour améliorer la prise en charge de leur traitement. Ainsi, à l'issue de cette étude, les auteurs avaient obtenu le maximum d'informations et savaient quels outils développer sur quelle plateforme afin de cibler le maximum de personnes. (71)

En effet, la nécessité d'identifier les besoins et les préférences des patients constitue un préalable essentiel au développement d'outils. Il sera plus facile de cibler une thématique, une méthode ou un outil pertinent à approfondir qui intéressera les patients et qui sera utile dans la durée. De plus, l'évaluation des besoins peut aussi aider à déterminer les priorités de santé pour les patients. Cependant, cette étape ne peut être entreprise sans un processus de recueil d'informations impliquant la mise en place de certaines méthodes mais aussi l'intervention de personnes compétentes que nous allons détailler par la suite.

II- LE RECUEIL D'INFORMATIONS

Le recueil d'informations est nécessaire pour obtenir les données portant sur les besoins des patients en termes d'outils visant à améliorer l'observance.

Dans notre cas, il faudrait recueillir des informations et des données concernant les patients adolescents atteints de la cystinose au sujet de leurs manques et de leurs préférences. Le but

étant de développer et de proposer la meilleure méthode en prenant compte des résultats issus de la revue de la littérature, et en adéquation avec la pathologie, la population et ses besoins en termes d'observance.

Pour la suite de cette thèse, nous avons décidé de nous concentrer sur le rôle du département des affaires médicales (AM) au sein de l'industrie pharmaceutique dans l'analyse des besoins et le recueil d'informations. En effet, en tant qu'acteur clé du domaine de la santé, le département des affaires médicales dispose de ressources non négligeables lui permettant de concevoir et de mettre en œuvre des solutions et des outils novateurs à destination des patients et/ou des professionnels de santé. Les AM font l'interface entre l'industrie pharmaceutique et les médecins, elles ont pour rôle d'améliorer la prise en charge médicale et de promouvoir l'observance thérapeutique auprès des professionnels. Elles jouent un rôle central dans la diffusion des connaissances scientifiques et notamment dans la formation continue des professionnels de la santé. Enfin, elles contribuent à une meilleure compréhension des traitements, des bonnes pratiques cliniques et des avancées thérapeutiques dans le but d'améliorer la qualité de vie ainsi que les résultats cliniques. (72)

Nous allons voir quelques-uns des moyens pouvant être utilisés par les affaires médicales pour recueillir des données concernant le besoin des patients.

LES ETUDES DE MARCHE

Les études de marché fournissent des données et des informations clés sur le marché, les tendances, les concurrents, les besoins et autres facteurs pouvant influencer les décisions stratégiques et les activités de l'industrie pharmaceutique. L'objectif final est d'avoir une vision globale du marché. (73)

Avant d'initier une étude de marché il faut définir clairement les objectifs. Dans notre cas les affaires médicales peuvent décider de mettre en place une étude de marché dans le but d'identifier les besoins non satisfaits des patients au sujet de l'observance ou bien d'évaluer la concurrence et les outils déjà existants.

Les données recueillies par les études de marché peuvent provenir de sources différentes comme les enquêtes, les entretiens avec des professionnels, des données de ventes, des données appartenant aux bases de données publiques ou des revues médicales, par exemple. Toutefois, il est important de s'assurer de la fiabilité de celles-ci.

Une fois les données recueillies, elles doivent être analysées et interprétées de manière à fournir des informations utilisables pour les affaires médicales. Les résultats de ce type d'études peuvent aider à orienter les décisions stratégiques médicales, le développement d'outils, ou encore la mise en place d'études.

LES PROFESSIONNELS DE SANTE

Les affaires médicales collaborent étroitement avec les professionnels de santé et par ce moyen, recueillent des informations et données importantes au sujet des patients et de la routine en clinique. En effet, les AM travaillent avec les professionnels de santé au niveau national avec pour exemples : les comités consultatifs appelés « advisory board », les projets de mise en place d'études cliniques, les partenariats, les congrès ; mais également au niveau régional avec des déplacements sur le terrain effectués par les référents régionaux appelés Medical Science Liaisons.

Les « advisory boards » sont des réunions organisées par le département des AM où se réunissent des professionnels de santé experts dans des domaines précis où le but est d'échanger sur un ou plusieurs sujets pertinents. Ces réunions permettent de recueillir des informations sur les besoins des patients, sur les nouvelles pratiques en clinique ou encore sur les tendances actuelles de traitement. Ces boards sont organisés au niveau national comme régional.

D'autre part, en régions, sur le terrain, les Medical Science Liaisons ont pour mission d'établir des liens avec les différents PDS qu'ils visitent. Leur rôle est de fournir des informations médicales et scientifiques en répondant à la demande des PDS et de recueillir toutes les données fournies par ces professionnels. Ils sont souvent en première ligne concernant le développement de partenariats scientifiques comme les études, l'organisation de réunions ou de formations par exemple. (74)

Ainsi, le département des affaires médicales récolte des informations précieuses quant au besoin des patients en travaillant en étroite collaboration avec les professionnels de santé que les patients consultent régulièrement.

LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Les associations, ou organisations de patients sont des groupes à but non lucratif formés par des personnes atteintes d'une maladie ou ayant des troubles de santé et leurs proches. Elles sont créées dans le but de représenter et de défendre les intérêts des patients qui partagent une condition médicale commune.

Elles jouent un rôle crucial dans le domaine de la santé en offrant un soutien et une communauté aux personnes atteintes de maladies spécifiques. De ce fait, elles peuvent favorablement impacter dans l'amélioration de l'observance des traitements.

Les associations de patients ont plusieurs rôles et objectifs, en voici quelques exemples :

- Organiser des rencontres et des groupes de soutien pour les patients et leurs familles.
- Partager leur quotidien et leur expérience
- Offrir des ressources éducatives et des informations sur la maladie et les traitements
- Défendre le droit des patients en garantissant l'accès à des soins qualitatifs et l'égalité des chances

Les affaires médicales sont en mesure de collaborer avec les associations de patients sous la forme de dons ou de partenariats.

Les dons financiers fournis par les AM peuvent permettre aux associations de patients d'organiser des activités, de soutenir des programmes, de participer à des congrès ou de fournir des services d'éducation aux patients par exemple.

Également, les affaires médicales peuvent fournir des ressources scientifiques matérielles aux associations et à destination des patients comme des livrets éducatifs, des dépliants ou tout autre support créé par le département.

Tous les dons et partenariats réalisés entre l'industrie pharmaceutique et les associations de patients doivent être réalisés dans le respect des règles de la transparence et des normes d'éthiques.

En interaction perpétuelle avec les patients, les associations sont une source fiable quant à l'expérience du patient et sa pathologie. Par le biais de collaborations et de dons, les affaires médicales contribuent aux déploiements des actions en faveur des patients et, en contrepartie,

peuvent recueillir des informations concrètes au sujet des besoins et des préoccupations des patients.

Ainsi, les associations de patients sont également un moyen pour l'industrie pharmaceutique de recueillir des données renseignant sur la demande en termes d'observance pour la mise en place éventuelle d'outils.

Dans le but d'obtenir des données concrètes au sujet des besoins des patients atteints de la cystinose en matière d'observance, nous avons eu l'opportunité d'entrer en contact avec l'association de patients « Vaincre les maladies lysosomales ». Cette association regroupant une cinquantaine de maladies lysosomales dont la cystinose néphropathique nous a permis d'établir un contact précieux avec une patiente atteinte de la cystinose qui a généreusement accepté de partager son histoire. A travers une interview, nous avons pu aborder différents sujets tels que le diagnostic de sa pathologie, son adolescence et son expérience avec la maladie. Nous avons également obtenu son point de vue sur les différents outils thérapeutiques et approches mentionnés dans la revue de la littérature, ainsi que des informations portant sur les besoins ou les lacunes existants aujourd'hui. (Annexe 4)

Cette expérience nous a permis d'obtenir des informations spécifiques directement auprès de la patiente. Cela éclaire davantage la compréhension des défis auxquels les patients font face et sur les améliorations potentielles à apporter.

En somme, par une analyse approfondie des besoins résultant de remontées d'informations combinée à des études de marché exhaustives, il est possible de collecter les données nécessaires pour orienter les activités des affaires médicales. En travaillant en transversalité avec d'autres département et en collaboration avec des professionnels ou des associations par le biais de partenariats ou de dons, les AM peuvent ainsi cibler le développement d'un outil novateur répondant aux besoins spécifiques des patients, en particulier en ce qui concerne l'observance thérapeutique.

III- DEVELOPPEMENT D'OUTILS : LA MISE EN PLACE D'UNE SESSION D'EDUCATION THERAPEUTIQUE

Nous avons décidé de nous concentrer sur le développement d'un outil répondant aux besoins de la cystinose néphropathique. Pour ce faire, nous avons analysé les réponses de la patiente au questionnaire (Annexe 3), que nous avons considérées, bien que n'étant pas significatives, comme des données fiables. Au vu des réponses apportées, la patiente exprime clairement un manque d'éducation thérapeutique. En effet, elle évoque un manque d'informations et d'explications fournies par les médecins au sujet de sa maladie et de ses traitements aussi bien à ses parents qu'à elle-même. Bien que n'ayant pas directement eu de problème d'observance dans l'adolescence, elle a tout de même mentionné que c'était le cas pour certains patients adolescents et/ou adultes. Elle a également expliqué qu'un de ses traitements nécessitait une observance stricte, et que ses parents n'en avaient pas forcément eu conscience dû au manque d'éducation thérapeutique. De ce fait, nous allons centrer notre travail sur la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique, comme outil pouvant répondre au manque d'observance dans la cystinose néphropathique.

Défini comme un processus d'aide pour les patients souffrant d'une maladie chronique à acquérir ou maintenir les compétences nécessaires pour la gestion de leur maladie, l'ETP s'inscrit pleinement dans le parcours de soins. (75)

L'objectif principal de l'ETP est de se centrer sur le patient, de le rendre plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits, tout en améliorant sa qualité de vie. (76)

LE ROLE DES AFFAIRES MEDICALES :

D'après l'article L.1161-1 du code de la santé publique : il est interdit pour les industries pharmaceutiques d'être en contact direct avec le patient et son entourage dans le cadre des programmes d'ETP et donc, de les élaborer ou de les mettre en œuvre. Cependant, d'après l'article L.1161-4 du code de la santé publique, les entreprises de santé peuvent prendre part à la mise en place des sessions d'éducation thérapeutique à travers leur financement, dès lors que les professionnels de santé et associations autorisés les élaborent et les mettent en œuvre. (76)

De ce fait, les affaires médicales peuvent effectivement avoir un rôle important à jouer par le biais des partenariats et des dons envers les professionnels de santé ou les associations de patients. Un partenariat se définit comme étant l'association entre plusieurs parties qui visent à établir des relations d'étroite collaboration en vue de mener une action ou un projet commun. Ces fonds peuvent donc être utilisés pour financer des programmes éducatifs visant à renforcer les connaissances, l'observance et à améliorer la prise en charge globale des patients sur l'initiative d'une association, d'un médecin ou autre professionnel concerné.

Ainsi, à travers un travail collaboratif et multidisciplinaire entre industrie pharmaceutique, médecins et/ou associations de patients, les affaires médicales peuvent soutenir les initiatives visant à améliorer l'observance chez les patients atteints de cystinose.

MISE EN PLACE D'UN PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE

Le développement d'un programme d'éducation thérapeutique requiert une certaine organisation.

La première étape est d'identifier la population cible ainsi que les sujets à aborder durant les sessions. Ces sujets doivent répondre aux besoins des patients. Dans notre exemple de la cystinose, l'éducation thérapeutique peut être à destination des parents ou des patients selon leur âge et leur degré d'autonomie envers leur traitement. Dans notre cas, nous nous intéresserons aux sessions d'éducation thérapeutique à destination des patients adolescents. Voici des exemples de sujets pouvant être traités pour la cystinose :

- Des sessions axées sur la maladie afin d'expliquer la physiopathologie, les complications systémiques à court et long terme, ainsi que l'importance de la surveillance de certains marqueurs.
- Des sessions axées sur les traitements : autant le traitement par cystéamine que les traitements concomitants. Ces sessions peuvent traiter de l'importance des traitements immunosuppresseurs, des mécanismes d'action des médicaments, du bon usage ou encore de la connaissance des effets indésirables.

Dans un second temps, il faut évaluer et prévoir les ressources humaines et matérielles nécessaires.

Les intervenants, aussi appelés éducateurs doivent être qualifiés et compétents, de ce fait, ils doivent avoir reçu une formation adéquate pour être habilités à animer des sessions d'ETP. (76) Ils doivent aussi être expérimentés tant sur le plan scientifique que pédagogique et avoir un relationnel adapté pour s'adresser à un public d'adolescents. Une séance d'ETP doit être animée par au minimum deux personnes ayant des professions différentes : il faut obligatoirement un médecin, qui sera le coordinateur, accompagné d'un infirmier, pharmacien, kinésithérapeute, diététicien ou autre professionnel autorisé. L'ETP est en effet un outil pluridisciplinaire, il est donc intéressant de mélanger les intervenants de différentes professions dans le but d'enrichir les échanges et d'obtenir l'expertise spécialisée de chacun.

Les besoins matériels doivent être anticipés pour avoir le nécessaire afin de réaliser les sessions sans encombre. Il faut prévoir et anticiper les besoins de la salle de réunion aux supports pédagogiques. Pour cela, il est important de déterminer si les séances seront individuelles ou collectives, ce qui impactera le besoin matériel qui sera plus ou moins conséquent. Il est possible de réaliser les séances d'ETP en présentiel, que ce soit à l'hôpital ou dans un autre lieu, en distanciel via une plateforme adaptée ou bien au format hybride mélangeant présentiel et distanciel. De plus, il faut posséder ou créer du matériel pédagogique qui sera utilisé lors des séances afin de les rendre plus divertissantes et dynamiques, comme des vidéos éducatives, des posters, des brochures ou des outils de démonstrations par exemple.

D'un point de vue légal et administratif, il faut également prendre en compte que « depuis le 1^{er} janvier 2021, les programmes d'ETP doivent être déclarés à l'agence régionale de santé (ARS) par les porteurs » pour pouvoir être réalisés. (76)

Un programme d'ETP peut comporter une séance unique ou plusieurs séances sur différents thèmes, ainsi il faudra prévoir un ou plusieurs créneaux, qui auront une durée moyenne recommandée de deux heures. Généralement, les groupes ne doivent pas dépasser une dizaine de personnes, de ce fait, selon le nombre de patients inclus dans le programme, il faudra peut-être réaliser plusieurs groupes et donc plusieurs séances sur un même sujet. (75)

Après avoir établi les besoins matériels nécessaires, sélectionné les intervenants, choisis les thèmes à aborder et inclus les patients dans le programme, il faut s'intéresser au déroulement de celui-ci : de la première séance à l'évaluation.

En effet, avant de réaliser la première séance du programme d'ETP, il faut effectuer un diagnostic éducatif. Cela consiste en une séance individuelle ayant pour but de faire le point sur les connaissances du patient, son savoir-faire et ses attentes quant à ce programme d'éducation thérapeutique. Au cours d'une séance, il est important d'utiliser des approches interactives et pédagogiques, d'encourager le dialogue et les questions pour favoriser l'engagement des adolescents. Ensuite, il faut fournir aux participants des supports écrits comme des brochures récapitulatives pour une référence ultérieure en cas de besoin. Pour finir, il est indispensable d'évaluer le patient à travers un entretien final individuel faisant le retour d'expérience sur les séances et sur les lacunes ou les problèmes identifiés pendant celles-ci. Il faudra également ré-évaluer le savoir-faire et les connaissances des participants par le biais d'un questionnaire qui pourra être comparé aux réponses obtenues lors du diagnostic éducatif. Enfin, il peut être nécessaire d'effectuer un suivi des patients dans le but de consolider les compétences acquises ou pour identifier le besoin de nouvelles compétences à acquérir.

En appliquant ce qui vient d'être vu à l'organisation d'un programme destiné aux patients atteints de la cystinose, il sera préférable de réaliser plusieurs séances collectives, tout d'abord axées sur la pathologie puis axées sur les traitements. De plus, le format hybride semble le plus adapté pour cette cible de patients, en effet, il permettra de faciliter l'accès aux séances à un maximum d'adolescents, certains pouvant vivre loin du lieu sélectionné. Nous avons imaginé un exemple d'une séance d'éducation thérapeutique portant sur le thème de la maladie de la cystinose néphropathique à destination des adolescents en prenant en compte tous les paramètres cités dans cette partie. (Figure 16)

PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE
CYSTINOSE NEPHROPATHIQUE

SEANCE 1

Samedi 18 novembre 2023 - 14h00 à 16h00

SALLE DE RÉUNION 3, ÉTAGE 7

Centre de référence Maladies Rénales Héritaires de l'Enfant et de l'Adulte (MARHEA)
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS Cedex 15

PARTICIPANTS	
Présentiel	7
En ligne	5

Plateforme de diffusion : Livestorm

INTERVENANTS
■ Pr. X : néphrologue pédiatrique
■ Mme X : pharmacien d'officine
■ Mme X : infirmière en pédiatrie

THEME 1 : LA PATHOLOGIE

14h00 : Faire signer les feuilles d'émargement
Accueil Vérifier la connexion sur la plateforme en ligne

14h15 : Tour de table des participants
Introduction Présentation des intervenants et du domaine d'expertise
Introduire le thème et le déroulement de la séance

14h40 : Présentation de la cystinose : épidémiologie, rappel génétique, physiopathologie, symptômes.
Partie Théorie **Vidéo 1** : rappels de génétiques
Vidéo 2 : synthèse physiopathologie et symptômes

.....Pause : 15 minutes.....

15h15 : Par groupe : jeu sur le thème des symptômes (adapté en ligne au format digital pour les patients à distance)
Mise en Pratique **Jeu de cartes** → piocher la définition d'un symptôme, retrouver la carte correspondant et la placer sur la frise chronologique selon l'âge approximatif d'apparition
Questionnaire d'évaluation de fin de séance

15h40 : Echange : questions / réponses et partage d'expérience
Echange et conclusion Récapitulatif des points importants abordés lors de la séance
Distribution du livret de synthèse pathologie

FIGURE 16 : EXEMPLE DE SEANCE D'EDUCATION THERAPEUTIQUE PORTANT SUR LA MALADIE DE LA CYSTINOSE NEPHROPATHIQUE, D'APRES

MONTAGU-PINON LEA

LE ROLE DU PHARMACIEN

Enfin, nous allons aborder la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient :

A l'officine, le pharmacien fournit des informations précises sur les traitements prescrits, leurs posologies, et leurs effets secondaires et explique comment prendre correctement les médicaments. Il peut également conseiller sur l'observance en prodiguant des conseils pratiques. Le pharmacien peut aussi participer à l'inclusion des patients dans des programmes d'éducation thérapeutique.

Dans l'industrie pharmaceutique, le pharmacien peut travailler en collaboration avec des médecins ou des associations de patients pour aider à la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique, comme vu précédemment, par le biais de subventions. De plus, il peut travailler sur le développement de supports éducatifs pouvant être destinés aux professionnels de santé mais aussi aux patients, ils peuvent inclure des brochures, des livrets ou bien des vidéos. Ces outils peuvent être utilisés lors des sessions d'éducation thérapeutique ou être remis aux patients pour une utilisation ultérieure.

Le pharmacien peut également participer à l'animation d'une session d'éducation thérapeutique en apportant toutes ses connaissances au sujet des médicaments, sur le bon usage ou encore la promotion de l'observance.

En somme, le pharmacien, indépendamment de la filière dans laquelle il exerce, a sa part à apporter dans l'éducation thérapeutique des patients. L'ETP est une mission fondamentale du pharmacien en tant qu'expert des médicaments. Il est le plus apte à fournir des informations détaillées sur les médicaments prescrits, leurs effets secondaires, leurs interactions et les bonnes pratiques d'utilisation. De ce fait, il est indispensable de l'inclure dans le parcours de soin éducatif du patient.

CONCLUSION :

La cystinose, maladie rare et orpheline, représente un exemple significatif des enjeux auxquels sont confrontés les patients adolescents atteints de maladies rares en termes d'observance thérapeutique.

Au cours de cette thèse d'exercice, nous avons abordé différents aspects liés à cette problématique. Dans un premier temps nous avons fournis une explication détaillée sur la pathologie et sa prise en charge. Dans le but de trouver des solutions pour pallier le manque d'observance dans les pathologies chroniques, nous avons réalisé une revue de la littérature. Cette recherche nous a permis d'explorer les différentes approches mises en œuvre dans d'autres maladies pour améliorer l'observance thérapeutique. Nous avons également mis en avant le rôle crucial des affaires médicales dans la mise en place de solutions pour pallier le manque d'observance des patients. Leur expertise et leur collaboration avec les professionnels de santé se sont révélées essentielles pour développer des stratégies adaptées à chaque patient. En nous basant sur ces informations, nous avons opté pour l'éducation thérapeutique du patient comme solution préconisée pour la cystinose. En élaborant une séance d'ETP adaptée à cette pathologie, nous avons démontré comment cette méthode pouvait favoriser une meilleure compréhension de la maladie, améliorer l'observance thérapeutique et, par conséquent, augmenter la qualité de vie des patients en les impliquant dans la gestion de leur pathologie et traitements.

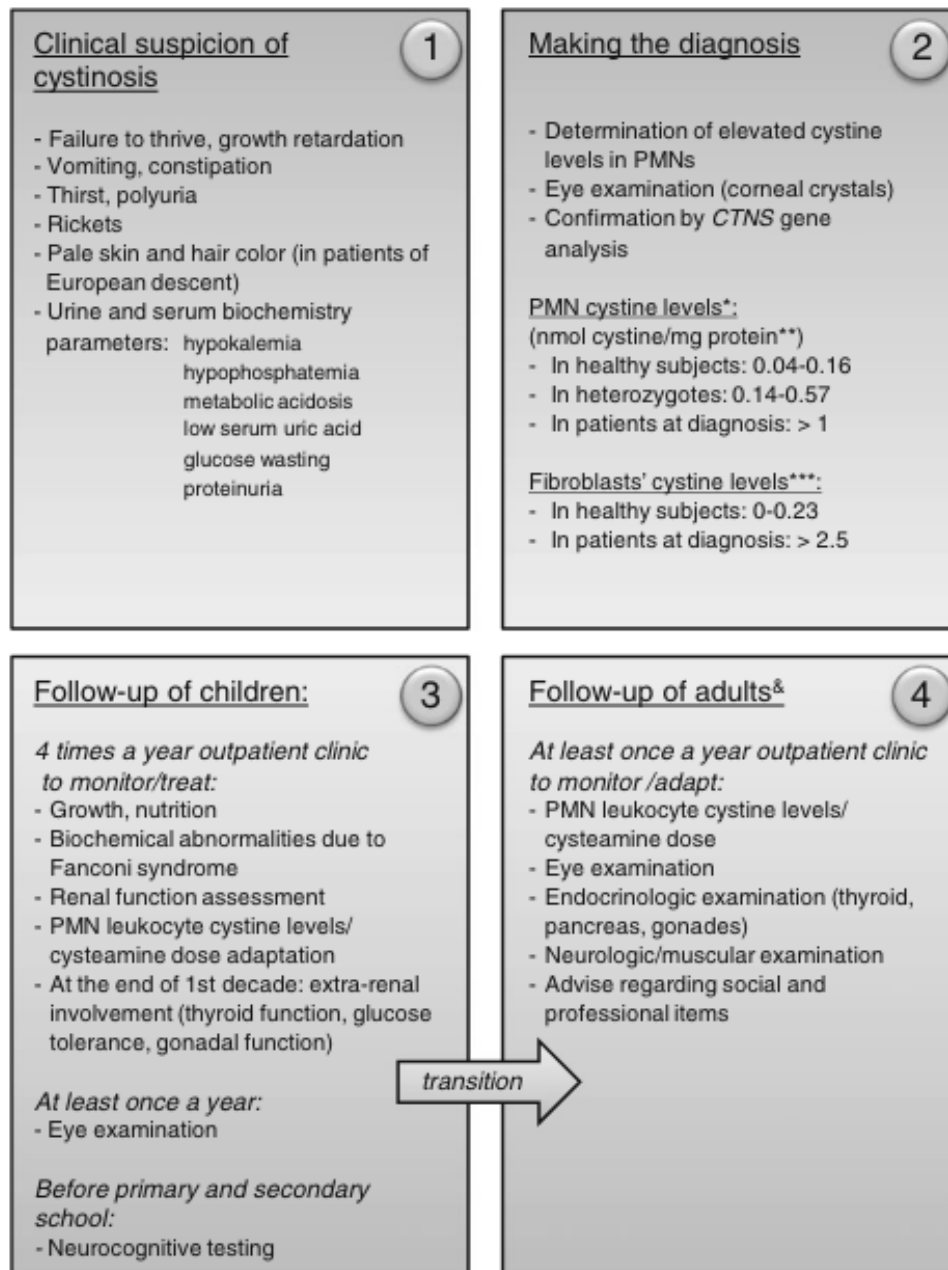
Cependant, notre travail ne se limite pas qu'à ces aspects. Il soulève également des questions plus larges comme le parcours personnalisé de soin. Ce concept de soin émerge de plus en plus comme une approche essentielle dans la prise en charge des maladies chroniques. L'implication active des patients et des associations de patients dans ce parcours, en tant qu'acteurs clés de leur propre santé, joue un rôle crucial dans ce parcours personnalisé. Leur expertise et leur expérience peuvent contribuer à l'élaboration de plans de traitement individualisés et adaptés à leurs besoins spécifiques.

De plus, l'individualisation des pratiques est un aspect crucial pour garantir une prise en charge optimale des patients atteints de maladies rares et orphelines. Chaque individu est unique et peut présenter des caractéristiques particulières qui nécessitent une approche personnalisée. En travaillant en collaboration étroite entre les professionnels de santé, les

patients, les associations de patients et l'industrie pharmaceutique, il est possible de développer des thérapies et des traitements plus ciblés, répondant ainsi aux besoins de chaque patient.

ANNEXES

Annexe 1 : Flowchart pouvant être utilisé pour le diagnostic et le suivi ultérieur des patients atteints de cystinose. D'après Wilmer et al - Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment.



* Values provided by Laboratory of Genetic Endocrine and Metabolic Diseases, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands (Dr. L. Kluijtmans)

** In the literature cystine is frequently expressed as $\frac{1}{2}$ cystine/mg protein.
 $\frac{1}{2}$ cystine/mg protein = 2 x cystine/mg protein

*** Cystine measurements in cultured fibroblasts can be used for the confirmation of the diagnosis, when molecular analysis of the *CTNS* gene is not available.

& Most adult patients are transplanted and are followed by adult nephrologists; the scheme of nephrologic follow-up is not included in this figure.

Annexe 2 : Récapitulatif des articles présents dans la revue de la littérature

Auteur	Année	Titre de l'article	Pathologie	Méthode utilisée
S. A Mulvaney	2011	Self-management problem solving for adolescents with type 1 diabetes : intervention processes associated with an internet program	Diabète	Self management
T. R Nansel	2007	Diabetes personal trainer outcomes: short-term and 1-year outcomes of a diabetes personal trainer intervention among youth with type 1 diabetes	Diabète	Self management
S. S Jaser	2014	Check it ! A randomized pilot of a positive psychology intervention to improve adherence in adolescents with type 1 diabetes	Diabète	Self management / Psychologie positive
M. E Hilliard	2019	Featured Article: Strengths-Based, Clinic-Integrated Nonrandomized Pilot Intervention to Promote Type 1 Diabetes Adherence and Well-Being	Diabète	Self management / Psychologie positive
D. C Duke	2016	Videoconferencing for teens with diabetes : family matters	Diabète	Famille
C. A Rencken	2021	"Those People Motivate and Inspire Me to Take My Treatment." Peer Support for Adolescents Living With HIV in Cape Town, South Africa	VIH	Soutient par les pairs
G. R Donenberg	2019	Applying the Exploration Preparation Implementation Sustainment (EPIS) Framework to the Kigali Imbereheza Project for Rwandan Adolescents Living With HIV	VIH	Soutient par les pairs
A. R Kahkoska	2019	Assessment of a Precision Medicine Analysis of a Behavioral Counseling Strategy to Improve Adherence to Diabetes Self-management Among Youth : A Post Hoc Analysis of the FLEX trial	Diabète	Entretien motivationnel
C. Reinauer	2021	Efficacy of Motivational Interviewing to Improve Utilization of Mental Health Services Among Youths With Chronic Medical Conditions: A Cluster Randomized Clinical Trial	Dépression	Entretien motivationnel
K. A Hommel	2011	Individually tailored treatment of medication nonadherence	Maladie chronique inflammatoire des intestins	Entretien motivationnel
C. Stanger	2013	A multicomponent motivational intervention to improve adherence among adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: a pilot study	Diabète	Entretien motivationnel
S. Chanon	2003	A pilot study of motivational interviewing in adolescents with diabetes	Diabète	Entretien motivationnel
E. Shemesh	2008	Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients	Transplantation hépatique	Education thérapeutique
K. K H Vaz	2019	Evaluation of a Novel Education Tool in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease : The NEAT study	Maladie chronique inflammatoire des intestins	Education thérapeutique
K. B Johnson	2016	The feasibility of text reminders to improve medication adherence in adolescents with asthma	Asthme	Solution digitale
T. Miloh	2009	Improved adherence and outcomes for pediatric liver transplant recipients by using text messaging	Transplantation hépatique	Solution digitale
D E McGill	2019	Text-message responsiveness to blood glucose monitoring reminders is associated with HbA1c benefit in teenagers with Type 1 diabetes	Diabète	Solution digitale
A. E Carroll	2011	Using a cell phone based glucose monitoring system for adolescent diabetes management	Diabète	Solution digitale
S. A Mulvaney	2012	A pilot test of a tailored mobile and web-based diabetes messaging system for adolescents	Diabète	Solution digitale
G. Mosnaim	2015	A tailored mobile health intervention to improve adherence and asthma control in minority adolescents	Asthme	Solution digitale
K. A Hommel	2013	Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence : a pilot and feasibility study	Maladie chronique inflammatoire des intestins	Solution digitale
R. C Kosse	2019	Effect of a mHealth intervention on adherence in adolescents with asthma : a randomized controlled trial	Asthme	Solution digitale / self-managment / éducation thérapeutique ...

Annexe 3 : Entretien avec un patient atteint de la cystinose néphropathique

- ***Quelle est l'histoire de votre pathologie : à quel âge avez-vous été diagnostiquée ? qui est porteur dans votre famille ? quels ont été les premiers symptômes ? avez-vous eu une greffe ?***

Ma maladie a été diagnostiquée à l'âge de 1 an car je commençais un peu à être malade, j'étais déshydratée et je présentais un rachitisme. Mes deux parents sont porteurs du gène et me l'ont transmis. J'ai également un frère mais il n'est pas atteint de la cystinose.

J'ai eu une greffe rénale à mes 21 ans. Aujourd'hui j'ai 24 ans.

- ***Quel est votre traitement actuel pour la cystinose ? Avez-vous eu d'autres traitements ? Quels sont vos traitements complémentaires ?***

Mon traitement actuel est le Procysbi®, je le prends depuis l'âge de 11 ans. J'ai été intégrée dans les essais clinique de ce traitement. Avant, j'étais traitée par Cystagon®. Ce changement a été bénéfique pour moi car je ne me réveillais plus la nuit et mes résultats se sont améliorés.

En traitements complémentaires je prends :

- Du sodium
- Le Kaléorid® (potassium)
- Des traitements anti-rejets : Advagraf® (tacrolimus) et Myfortic® (mycophenolic)
- Du Bisoprolol : car j'ai eu des problèmes de tension à la suite de la greffe.
- Du Lansoprazole
- Du Cystadrop® (chlorhydrate de mercaptamine), les gouttes pour les yeux.

- ***Quelle est la fréquence de vos examens médicaux pour le suivi de votre pathologie ?***

J'ai une consultation et une prise de sang tous les mois, principalement pour le suivi de la greffe. En ce qui concerne le suivi de la maladie, j'ai des rendez-vous tous les trois mois.

Il y a très peu de centres spécialisés en France, en ce qui me concerne j'ai de la chance car l'hôpital où je me rends pour mes rendez-vous est à moins d'une heure de chez moi.

- ***Avez-vous rencontré des problèmes d'observance dans l'adolescence ? Avez-vous rencontré des problèmes avec un des traitements en particulier ? Et aujourd'hui ?***

Non, pour ma part je n'ai pas eu de problème d'observance aussi bien dans l'enfance, dans l'adolescence ou aujourd'hui bien que ce ne soit pas le cas pour tout le monde.

J'ai plutôt bien géré ma maladie et mes traitements pendant l'adolescence mais c'est vrai que ça n'a pas toujours été facile, quelques fois j'ai ressenti le fait de prendre mes traitements comme un effort.

- ***Famille : avez-vous des frères et sœurs ? Étiez-vous soutenu par votre famille au sujet de votre maladie ? Comment étaient vos relations avec vos parents et avec votre famille pendant votre adolescence ?***

Comme dit précédemment, j'ai un frère. Oui j'ai toujours été soutenue par mes parents et ma famille. Je n'ai pas eu une adolescence compliquée et j'ai toujours eu une bonne relation avec mes parents. Le soutien de ma famille a été très important pour moi.

- ***Aide à l'observance : est-ce que des thérapies sont mises à disposition des patients pendant l'adolescence ? Ex : des applications, des séances d'éducation thérapeutique, des suivis de soins etc ? Qu'est ce qui existe actuellement ?***

Oui il existe des thérapies qui sont mises à notre disposition, mais il y en a peu. Je sais qu'il existe des applications sur téléphone, bien que je ne les utilise pas. Concernant l'aide à l'observance je trouve justement que peu de chose ont été faites car beaucoup de jeunes et d'adultes ne prennent pas très bien leur traitement. Je trouve même qu'on ne m'a pas très bien expliqué mes traitements quand j'étais enfant et quand j'ai grandi, cela a été un manque pour moi.

- ***Est-ce que vous auriez aimé que quelque chose soit mis en place ? Qu'est qui aurait pu vous être utile ?***

Oui, j'aurais aimé que des sessions d'éducation thérapeutique soient mises en place aussi bien pour comprendre l'utilité des traitements que la maladie en soi. De moi-même j'ai assisté à des conférences afin de mieux comprendre mais je n'ai pas eu de réelles explications par les médecins. Je pense donc que cela aurait pu être utile.

C'était la même chose pour mes parents, lorsque ma pathologie a été diagnostiquée ils n'ont pas eu beaucoup d'informations concernant mes traitements. Par exemple, j'ai un traitement en particulier, le potassium, qui est très important et mes parents n'avaient pas notion de cette importance car on ne leur avait pas expliqué. Je dirai aujourd'hui qu'ils ont la même connaissance que moi.

- ***Self management : A partir de quel âge étiez-vous autonome sur la prise de votre traitement ? Est-ce que c'était important pour vous d'être autonome ? Sur une échelle de 1 à 5.***

Quand j'étais petite, c'étaient mes parents qui me rappelaient quand prendre mes traitements. D'une manière générale, j'ai été autonome assez rapidement sur la prise de mes traitements, car à l'école j'avais un réveil pour prendre toute seule mes médicaments. Quand j'étais traitée par Cystagon® je me réveillais toute seule pour prendre mon traitement dans la nuit donc je suis autonome depuis que je suis assez jeune.

Pour moi, c'est important d'être autonome, je pense qu'on est plusieurs à avoir eu ce problème où nos parents étaient peut-être un peu trop derrière nous. En ce qui me concerne, j'ai eu un peu de mal à être 100% autonome car ma mère venait toujours me rappeler et me demander si j'avais bien pris mon traitement. J'ai eu du mal à me libérer totalement et à réussir à penser à la prise de mes traitements seule sans que personne ne vienne me le rappeler. Du coup, pour moi, l'importance est à 5.

- ***Amis / Pairs : est-ce que vos amis vous ont soutenu ? est-ce que leur soutien était quelque chose d'important pour vous ? Avez-vous rencontré des difficultés à vous intégrer pendant l'adolescence ? Est-ce qu'il existait des groupes de soutien avec d'autres patients atteints de la cystinose ? Est-ce que c'était important pour vous ? Sur une échelle de 1 à 5.***

J'ai rencontré quelques difficultés liées aux effets indésirables du Procysbi®, principalement à cause de l'odeur. Cela a été mal perçu par les autres à l'école donc le soutien n'est pas vraiment présent, après, je ne parlais pas de ma maladie et de mes traitements à tout le monde, même auprès de mes amis, je pense que c'est aussi pour cela que je n'ai pas eu beaucoup de soutien, je ne l'ai pas recherché.

Il n'existait pas forcément des groupes de soutien réguliers, mais lorsqu'on participait à des conférences, il y a, le temps d'un après-midi des rencontres organisée pour échanger avec d'autres personnes malades, mais ce n'était pas des groupes de soutien créés sur la durée. Toutefois, j'ai réussi à tisser des liens avec des personnes dans la même situation que moi à la suite de ces conférences ou lors de rencontres inattendues pendant mes rendez-vous médicaux. J'ai gardé des liens avec certaines de ces personnes sur la durée.

C'était assez important pour moi de pouvoir échanger avec des personnes dans la même situation, sur une échelle de 1 à 5 je dirai 4. En effet, à un moment de ma vie je pense que cela m'a aidé car même si la famille nous soutient, ils ne peuvent pas toujours comprendre ce que l'on ressent et tous les aspects de la maladie.

- ***Association de patient : qu'elle est l'utilité pour vous de l'association de patients ? Quels sont les points positifs de cette association en lien avec la gestion de votre maladie et de votre traitement ? Qu'est-ce que l'association organise ?***

L'association de patient m'a permis de rencontrer une personne en particulier, atteinte de la cystinose, que je connais depuis toute petite. On a pu évoluer ensemble et se soutenir.

Ce qui est bien avec l'association c'est qu'ils nous suivent régulièrement. Par exemple, si je suis hospitalisée, ils vont m'appeler pour prendre de mes nouvelles, j'ai été très surprise car ils sont vraiment à l'écoute. Aussi, pour mes parents, l'association a permis qu'ils rencontrent d'autres parents d'enfants malades avec qui ils ont des points communs et d'échanger sur « comment gérer une maladie au quotidien » par exemple. C'est une aide, aussi bien pour les parents que pour nous, patients.

L'association organise également des rencontres annuelles où tous les adhérents se retrouvent et peuvent échanger. Je pense que cela peut aider les personnes ayant des problèmes d'observance car on se transmet nos tips et conseils pour gérer au mieux notre maladie. L'association nous aide beaucoup.

- ***Entretien motivationnel : avez-vous déjà entendu parler des entretiens motivationnels ? Avez- vous déjà eu recours à ce genre de pratique ? Est-ce que c'est quelque chose qui aurait pu vous être bénéfique pendant votre adolescence ? Sur une échelle de 1 à 5***

Non je n'en avais pas connaissance. Les entretiens motivationnels m'auraient peut-être été utiles, pas forcément pour l'observance, mais plutôt pour le côté valorisant et motivant. Par exemple, pour me dire de bien prendre mes traitements ou juste d'entendre des mots motivants comme « c'est bien continue » car parfois c'est assez difficile. Je pense que cela aurait pu m'aider aussi pour gagner en confiance en moi. Sur une échelle de 1 à 5 je dirai 4.

- ***L'éducation thérapeutique : avez-vous eu des sessions d'ETP mise en place par l'hôpital ou autre ? Est-ce que ça aurait pu être bénéfique ? Comment avez-vous appris sur votre maladie et vos traitements ? Sur une échelle de 1 à 5.***

Comme je l'ai mentionnée, c'est quelque chose qui m'a manqué pour bien comprendre ma maladie et mes traitements car rien n'a été organisé et j'ai principalement du tout apprendre seule. Je pense que cela aurait été bénéfique pour beaucoup d'entre-nous. Je mettrai la note de 5.

J'aurai bien aimé que ces séances soient réalisées en présentiel car c'est plus facile et impactant pour faire passer un message. Bien qu'en distanciel cela n'aurait pas été dérangeant non plus.

- ***Les solutions digitales : est-ce que des solutions digitales / applications existent ? En quoi consistent-elle ? Qu'en pensez-vous ? Est-ce que ça aurait pu être bénéfique ? Sur une échelle de 1 à 5.***

Oui il existe des applications sur smartphone. Dans l'ensemble, je pense que c'est quelque chose de bien car cela permet de faire un suivi. De nos jours, les personnes sont beaucoup sur leur téléphone donc je pense que c'est le bon outil.

Pour ma part, je ne voulais pas forcément en utiliser car je ne voulais pas intégrer une application en supplément dans mon quotidien, je voyais ça plutôt comme une charge supplémentaire.

Je ne connais pas les noms des applications existantes, j'ai eu la présentation d'une application qui consistait en la mise en place de réveils, il était possible de rentrer nos traitements, d'ajouter nos ordonnances et aussi de discuter, via l'application, avec notre médecin. Cela avait l'air intéressant mais je ne me voyais pas l'intégrer dans mon quotidien. Je mettrai une note de 3.

- ***Système de rappel : comment procédez-vous pour ne pas oublier vos prises ? Est-ce que ce genre de solution digitale aurait pu être utile ?***

Pour ne pas oublier mes prises j'utilisais des réveils/rappels sur mon téléphone. Ce système existe dans l'application que l'on m'a présentée. Je pense que cela aurait pu être utile pendant mon adolescence.

- ***Que pensez-vous d'une application/plateforme donnant accès à des sessions d'éducatifs thérapeutiques sous forme de vidéos et autres informations concernant les traitements/la maladie ? Est-ce que vous connaissez un device qui fait cela ? Est-ce que cela aurait pu être utile ? Comment verriez-vous un tel outil ?***

Cette idée est vraiment pas mal. Je ne connais pas de système le permettant aujourd'hui. J'aurais effectivement bien aimé que ce genre d'application existe lors que j'étais plus jeune avec des vidéos et des synthèses sur le mécanisme de la maladie et de chacun de mes traitements par exemple.

- ***Pouvez-vous me faire un état des lieux de votre pathologie aujourd'hui ?***

Aujourd'hui, grâce à mes traitements ma pathologie est plutôt maîtrisée. Je pense que la bonne prise de mes traitements ainsi que le facteur chance ont influencé sur l'évolution. Je n'ai pas de problèmes pour marcher, courir ou faire des activités physiques.

REFERENCES

1. Les maladies rares [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
2. RESERVES IUTD. Orphanet: À propos des maladies rares [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR
3. pnmr_3_v25-09pdf.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf
4. pnds_cystinose_-_26072018.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_cystinose_-_26072018.pdf
5. Lysosomal storage diseases | Nature Reviews Disease Primers [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0025-4>
6. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*. 1 janv 2013;28(1):51-9.
7. Registres et cohortes [Internet]. Orkid. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.filiereorkid.com/registres-et-cohortes/>
8. Translation: DNA to mRNA to Protein | Learn Science at Scitable [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/translation-dna-to-mrna-to-protein-393/>
9. Hoffman-Andrews L. The known unknown: the challenges of genetic variants of uncertain significance in clinical practice. *J Law Biosci*. 1 déc 2017;4(3):648-57.
10. Medicine, U. S. N. L. of. (2020). Cells and DNA. Genetics Home Reference.
11. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juin 2008;23(6):863-78.

12. Ballabio A, Bonifacino JS. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* févr 2020;21(2):101-18.
13. Hu YB, Dammer EB, Ren RJ, Wang G. The endosomal-lysosomal system: from acidification and cargo sorting to neurodegeneration. *Transl Neurodegener.* 2015;4:18.
14. Appelqvist H, Wäster P, Kågedal K, Öllinger K. The lysosome: from waste bag to potential therapeutic target. *J Mol Cell Biol.* août 2013;5(4):214-26.
15. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med.* 11 juill 2002;347(2):111-21.
16. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a « Kidney Disease: Improving Global Outcomes » (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* juin 2016;89(6):1192-203.
17. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadeaux-Vekemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* janv 2008;3(1):27-35.
18. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* sept 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-94.
19. Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol.* févr 2017;13(2):115-31.
20. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med.* 21 août 2007;147(4):242-50.
21. Faivre L, Vitobello A, Padre M, Odent S, Domenighetti L, Giot G, et al. L'errance et l'impasse diagnostiques dans les maladies rares d'origine génétique. *Trib Santé.* 2019;62(4):79-96.
22. pnds_cystinose_-_26072018.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/pnds_cystinose_-_26072018.pdf
23. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools

for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*. 1 févr 2011;26(2):205-15.

24. cystagon-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cystagon-epar-product-information_en.pdf

25. Pisoni RL, Park GY, Velilla VQ, Thoene JG. Detection and characterization of a transport system mediating cysteamine entry into human fibroblast lysosomes. Specificity for aminoethylthiol and aminoethylsulfide derivatives. *J Biol Chem*. 20 janv 1995;270(3):1179-84.

26. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. janv 2012;81(2):179-89.

27. RCP Cystagon [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157273/anx_157273_fr.pdf

28. Levtchenko EN, van Dael CM, de Graaf-Hess AC, Wilmer MJG, van den Heuvel LP, Monnens LA, et al. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. janv 2006;21(1):110-3.

29. Besouw M, Blom H, Tangerman A, de Graaf-Hess A, Levtchenko E. The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Mol Genet Metab*. juill 2007;91(3):228-33.

30. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr*. août 2003;143(2):224-30.

31. procysbi-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/procysbi-epar-product-information_en.pdf

32. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschênes G, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. juill 2012;7(7):1112-20.

33. Dohil R, Fidler M, Barshop BA, Gangoiti J, Deutsch R, Martin M, et al. Understanding intestinal cysteamine bitartrate absorption. *J Pediatr*. juin 2006;148(6):764-9.
34. RCP Procysbi [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220817156371/anx_156371_fr.pdf
35. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2015;35(3):304-21.
36. anx_152817_fr.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210915152817/anx_152817_fr.pdf
37. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juin 2000;14(6):469-72.
38. Dean AJ, Walters J, Hall A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. *Arch Dis Child*. 1 sept 2010;95(9):717-23.
39. Observance thérapeutique. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Observance_th%C3%A9rapeutique&oldid=202769541
40. Comment améliorer l'observance des traitements ? [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/comment-ameliorer-l-observance-des-traitements>
41. Taddeo D, Egedy M, Frappier JY. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health*. 1 janv 2008;13(1):19-24.
42. Alvin P. L'adolescent et sa « compliance » au traitement. *Enfances Psy*. 2004;25(1):46-51.
43. Datye KA, Moore DJ, Russell WE, Jaser SS. A Review of Adolescent Adherence in Type 1

Diabetes and the Untapped Potential of Diabetes Providers to Improve Outcomes. *Curr Diab Rep.* août 2015;15(8):621.

44. Interventions d'auto-prise en charge [Internet]. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/self-care>

45. Lozano P, Houtrow A. Supporting Self-Management in Children and Adolescents With Complex Chronic Conditions. *Pediatrics.* mars 2018;141(Suppl 3):S233-41.

46. Mulvaney SA, Rothman RL, Osborn CY, Lybarger C, Dietrich MS, Wallston KA. Self-Management Problem Solving for Adolescents with Type 1 Diabetes: Intervention Processes Associated with an Internet Program. *Patient Educ Couns.* nov 2011;85(2):140-2.

47. Nansel TR, Iannotti RJ, Simons-Morton BG, Cox C, Plotnick LP, Clark LM, et al. Diabetes personal trainer outcomes: short-term and 1-year outcomes of a diabetes personal trainer intervention among youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* oct 2007;30(10):2471-7.

48. Jaser SS, Patel N, Rothman RL, Choi L, Whittemore R. Check It! *Diabetes Educ.* 2014;40(5):659-67.

49. Hilliard ME, Eshtehardi SS, Minard CG, Wheat S, Gunn S, Sanders C, et al. Featured Article: Strengths-Based, Clinic-Integrated Nonrandomized Pilot Intervention to Promote Type 1 Diabetes Adherence and Well-Being. *J Pediatr Psychol.* janv 2019;44(1):5-15.

50. Fredericks EM, Dore-Stites D. Adherence to immunosuppressants: How can it be improved in adolescent organ transplant recipients? *Curr Opin Organ Transplant.* oct 2010;15(5):614-20.

51. Duke DC, Wagner DV, Ulrich J, Freeman KA, Harris MA. Videoconferencing for Teens With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 12 avr 2016;10(4):816-23.

52. L'accompagnement par les pairs : vers une reconfiguration du système de santé ? [Internet]. 2018 [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/laccompagnement-par-les-pairs-vers-une-reconfiguration-du-systeme-de-sante>

53. Rencken CA, Harrison AD, Mtukushe B, Bergam S, Pather A, Sher R, et al. "Those People Motivate and Inspire Me to Take My Treatment." Peer Support for Adolescents Living With HIV

in Cape Town, South Africa. J Int Assoc Provid AIDS Care. 11 mars 2021;20:23259582211000524.

54. Donenberg GR, Cohen MH, Ingabire C, Fabri M, Emerson E, Kendall AD, et al. Applying the Exploration Preparation Implementation Sustainment (EPIS) Framework to the Kigali Imbereheza Project for Rwandan adolescents living with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999. déc 2019;82(Suppl 3):S289-98.

55. Channon S, Smith V, Gregory J. A pilot study of motivational interviewing in adolescents with diabetes. Arch Dis Child. août 2003;88(8):680-3.

56. Kahkoska AR, Lawson MT, Crandell J, Driscoll KA, Kichler JC, Seid M, et al. Assessment of a Precision Medicine Analysis of a Behavioral Counseling Strategy to Improve Adherence to Diabetes Self-management Among Youth. JAMA Netw Open. 31 mai 2019;2(5):e195137.

57. Reinauer C, Platzbecker AL, Viermann R, Domhardt M, Baumeister H, Foertsch K, et al. Efficacy of Motivational Interviewing to Improve Utilization of Mental Health Services Among Youths With Chronic Medical Conditions. JAMA Netw Open. 1 oct 2021;4(10):e2127622.

58. Hommel KA, Herzer M, Ingerski LM, Hente E, Denson LA. Individually Tailored Treatment of Medication Nonadherence. J Pediatr Gastroenterol Nutr. oct 2011;53(4):435-9.

59. Stanger C, Ryan SR, Delhey LM, Thrailkill K, Li Z, Li Z, et al. A Multicomponent Motivational Intervention to Improve Adherence Among Adolescents With Poorly Controlled Type 1 Diabetes: A Pilot Study. J Pediatr Psychol. juill 2013;38(6):629-37.

60. Vaz KKH, Carmody JK, Zhang Y, Denson LA, Hommel KA. Evaluation of a Novel Educational Tool in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: The NEAT Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. nov 2019;69(5):564-9.

61. Shemesh E, Annunziato RA, Shneider BL, Dugan CA, Warshaw J, Kerkar N, et al. Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients. Pediatr Transplant. mai 2008;12(3):316-23.

62. Alquran A, Lambert KA, Farouque A, Holland A, Davies J, Lampugnani ER, et al. Smartphone Applications for Encouraging Asthma Self-Management in Adolescents: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. nov 2018;15(11):2403.

63. Johnson KB, Patterson BL, Ho YX, Chen Q, Nian H, Davison CL, et al. The feasibility of text reminders to improve medication adherence in adolescents with asthma. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. mai 2016;23(3):449-55.
64. Miloh T, Annunziato R, Arnon R, Warshaw J, Parkar S, Suchy FJ, et al. Improved adherence and outcomes for pediatric liver transplant recipients by using text messaging. *Pediatrics*. nov 2009;124(5):e844-850.
65. McGill DE, Volkening LK, Butler DA, Wasserman RM, Anderson BJ, Laffel LM. Text-message responsiveness to blood glucose monitoring reminders is associated with HbA1c benefit in teenagers with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mai 2019;36(5):600-5.
66. Carroll AE, DiMeglio LA, Stein S, Marrero DG. Using a Cell Phone Based Glucose Monitoring System for Adolescent Diabetes Management. *Diabetes Educ*. 2011;37(1):59-66.
67. Mulvaney SA, Anders S, Smith AK, Pittel EJ, Johnson KB. A pilot test of a tailored mobile and web-based diabetes messaging system for adolescents. *J Telemed Telecare*. mars 2012;18(2):115-8.
68. Mosnaim G, Li H, Martin M, Richardson D, Jo Belice P, Avery E, et al. A Tailored Mobile Health Intervention to Improve Adherence and Asthma Control in Minority Adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):288-290.e1.
69. Hommel KA, Hente E, Herzer M, Ingerski LM, Denson LA. Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence: a pilot and feasibility study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. avr 2013;25(4):469-73.
70. Kosse RC, Bouvy ML, de Vries TW, Koster ES. Effect of a mHealth intervention on adherence in adolescents with asthma: A randomized controlled trial. *Respir Med*. mars 2019;149:45-51.
71. Ramsey RR, Carmody JK, Holbein CE, Guilbert TW, Hommel KA. Examination of the uses, needs, and preferences for health technology use in adolescents with asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. sept 2019;56(9):964-72.
72. Les affaires médicales [Internet]. Sémapharma. [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: <https://semapharma.fr/metiers/decouvrir-metiers/les-metiers-de-lamm-et-de-la->

commercialisation/les-affaires-medicales/

73. Création d'entreprise : comment réussir son étude de marché ? [Internet]. [cité 13 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/entreprises/creation-entreprise-etude-marche>
74. Responsable médical en région (RMR-MSL) [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-medical-en-region-rmr-msl>
75. Éducation thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 17 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
76. Education thérapeutique du patient [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 juin 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/education-therapeutique-du-patient/article/education-therapeutique-du-patient>

LEXIQUE

Allosome : chromosome particulier jouant un rôle essentiel dans la détermination du sexe : le chromosome X et le chromosome Y

Aminothiol : composé comprenant un groupe NH₂ et un thiol (S-H)

Atrophie : perte de volume ou de taille d'une partie de l'organisme. Elle peut toucher un muscle, un organe, un membre ou un tissu. Elle peut être causée par une pathologie ou un trouble associé tels que la dénutrition, un dysfonctionnement hormonal ou une vascularisation insuffisante.

Azoospermie : anomalie du sperme caractérisée par l'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Elle entraîne l'infertilité de l'homme, car en l'absence de spermatozoïdes il ne peut y avoir fécondation

Biomarqueur : caractéristique mesurable et objective pouvant être utilisée comme indicateur d'un processus biologique normal ou pathologique d'une maladie ou de la réponse d'un individu à un traitement spécifique.

Cristallin : partie de l'œil située derrière l'iris

Cystéine : acide aminé qui entre dans la composition des protéines

Cystine : molécule organique constituée de deux cystéines ou hémi-cystines

Cystinosine : protéine transmembranaire qui transporte la cystine dérivée de la dégradation hors du lysosome

Cystéamine : molécule utilisée dans le traitement de la cystinose qui permet la sortie de la cystine hors du lysosome

Endosome : organe cellulaire ayant pour rôle de fusionner avec des vésicules d'endocytose et véhiculer leur contenu vers la région subcellulaire la plus pertinente.

Enrobage gastro-résistant : barrière polymère appliquée à un médicament pris par voie orale pour empêcher sa dissolution ou sa désintégration dans l'estomac.

Granulocyte : type de globules blancs nommés en raison de la présence de granules dans leur cytoplasme. On les appelle aussi leucocytes polymorphonucléaires car leur noyau compte trois lobes.

Hétérozygote : sujet qui a hérité d'un gène muté de l'un de ses parents et d'un gène normal de l'autre parent, c'est-à-dire porteur sain de la maladie.

Hypogonadisme : défaut de l'appareil reproducteur qui entraîne une perte de fonction des gonades (ovaires ou testicules).

Lysosomes : petites structures présentes dans la plupart des cellules qui servent à nettoyer la cellule. Ils contiennent et fabriquent différentes enzymes qui digèrent les protéines.

Maladie génétique récessive : maladie où deux copies du gène sont nécessaires pour que la maladie se développe.

Myopathie vacuolaire : formation de vacuoles (cavités remplies de fluides) nocives dans les fibres des muscles squelettiques qui entraîne une faiblesse musculaire

Polydipsie : symptôme caractérisé par une soif excessive et une sensation de soif permanente.

Polyurie : trouble génito-urinaire se caractérisant par des urines anormalement abondantes, supérieures à 3 litres par jour.

Rachitisme : maladie touchant les os en croissance qui résulte d'une carence en vitamine D et est prévenue par l'administration quotidienne de celle-ci. Il peut être aussi dû à une fuite excessive de phosphate dans l'urine.

Définitions provenant du dictionnaire Larousse et du dictionnaire de l'académie française

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) Montagu-Pinon Léa

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. Montagu-Pinon', written over a horizontal line.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21600598

N° Thèse : 65

Nom et Prénom : MONTAGU PINON Léa

Sujet : Amélioration de l'observance des patients adolescents atteints d'une
pathologie orpheline : application à la cystinose

Tours, le : 13/10/2023

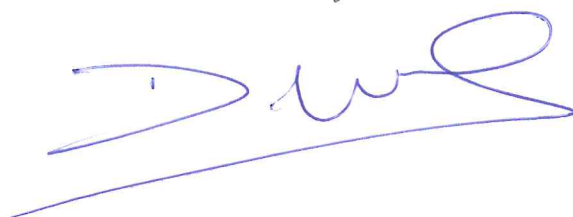
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Vianney Touraël


**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND





MONTAGU-PINON Léa – 21600598 – Thèse n°65

Titre de la thèse :

Amélioration de l'observance des patients adolescents atteints d'une pathologie orpheline : application à la cystinose.

Résumé de la thèse :

La cystinose, maladie génétique rare caractérisée par un défaut de transport de la cystéine dans les lysosomes des cellules conduisant à l'accumulation de cystine dans divers tissus. Le traitement repose sur la cystéamine et le succès du traitement dépend largement de l'observance du patient. Chez les adolescents la non-observance au traitement peut être un problème majeur et peut entraîner une dégradation rapide. Les associations de patients ainsi que l'industrie pharmaceutique et notamment le département des affaires médicales sont des acteurs clés dans la mise en place d'outils et de programmes visant à améliorer l'observance des patients. Dans le contexte de la cystinose, nous nous sommes concentrés sur l'éducation thérapeutique comme outils adapté pour améliorer l'observance.

Mots-clés :

Cystinose ; Maladies rares ; Maladies Orphelines ; Adolescents ; Observance ; Éducation thérapeutique ; Revue de littérature ; Industrie pharmaceutique ; Affaires médicales

Jury :

- Président : Mme MAUPOIL Véronique – Enseignant chercheur – Université de Tours
- Membres :
 - Mr TULOUP Vianney – Assistant Hospitalier Universitaire – CHRU Tours
 - Mme LAFPEZ Mathilde – Pharmacien industriel - GSK, Suisse
 - Mme MENARD Nathalie – Pharmacien d'officine - Dun-Sur-Auron

Date et lieu de soutenance :

Le 13 septembre 2023 à l'Université de Tours, Faculté de pharmacie.