

Mucomutation

UNE APPLICATION CONÇUE POUR
COMPRENDRE LA **MUCOVISCIDOSE**,
LES **MUTATIONS GÉNÉTIQUES** ET LEURS
CONSÉQUENCES



Guide d'animation pour les professionnels

► INTRODUCTION

La recherche avance, les traitements se diversifient avec l'espoir de vivre mieux et plus longtemps pour les patients. Ces avancées et en particulier la thérapie de la protéine ont fait apparaître de nouveaux besoins éducatifs. Un groupe de travail multidisciplinaire, constitué de soignants (généticien, pédiatres, infirmières), d'experts en Education Thérapeutique du Patient (édusanté, GETHEM), de psychologues, d'une patiente, une parente, et de la directrice médicale de l'association Vaincre la mucoviscidose, a créé un outil qui vise à répondre à ces besoins et aux interrogations des patients et de leur famille : Mucomutation.

► INFORMATIONS SUR MUCOMUTATION

OBJECTIF

L'application interactive Mucomutation est conçue pour aider les patients adolescents et adultes ainsi que leurs parents et les membres de leur entourage à comprendre, d'une part, ce qu'est la mucoviscidose, les mutations génétiques et leurs conséquences sur la personne malade et d'autre part, les implications des mutations dans le choix des traitements.

CARACTÉRISTIQUES TECHNIQUES

Les navigateurs compatibles sont :
Internet Explorer 7 ou +, Google Chrome 37+, Mozilla Firefox 31+, Safari 5+.

MODALITÉS D'UTILISATION

L'application est destinée à être utilisée dans le cadre d'une séance d'éducation thérapeutique individuelle ou collective, d'une consultation médicale, d'un entretien avec un conseiller en génétique.

Elle n'est pas destinée à être visionnée par un patient ou un membre de l'entourage seuls. Cependant, s'ils ont déjà visionné l'application en présence d'un professionnel ou s'il s'agit d'un patient ressource, elle peut être visionnée en dehors de ces cadres. Pour cela, une copie de l'application ou l'adresse Internet pourra leur être transmise.

PROFIL DE L'ANIMATEUR

Professionnel de santé (médical ou paramédical),
Conseiller génétique
Patient/parent expert



CONTENU PÉDAGOGIQUE DE L'OUTIL

L'application est composée de 7 séquences, chacune répondant à un objectif pédagogique.

1. Connaître les principaux organes affectés par la mucoviscidose
2. Expliquer le rôle du mucus dans l'organisme et décrire sa particularité dans la mucoviscidose
3. Établir le lien entre le mucus visqueux et les symptômes de la maladie
4. Expliquer les mécanismes cellulaires qui conduisent à l'épaississement du mucus
5. Comprendre les conséquences des mutations au niveau de la cellule
6. Faire le lien entre la mutation génétique et le choix du traitement
7. Comprendre l'intérêt d'informer sa famille et de connaître le statut du conjoint

CONSTRUCTION DES SÉQUENCES

Toutes les séquences sont structurées en deux temps :

1er temps : ouverture par une question posée au patient ou par une activité qu'il doit réaliser.

2e temps : explication sous forme d'animation.



PRINCIPE DE NAVIGATION

L'application MUCOMUTATION a été conçue pour être visualisée dans son intégralité, de la séquence 1 à la séquence 7. L'ordre des séquences respecte les principes de l'apprentissage.

Les séquences peuvent être visionnées de façon linéaire en cliquant sur TOUT VOIR.

A tout moment, l'utilisateur peut :

- retourner au sommaire ;
- revenir à l'explication précédente ou au chapitre précédent ;
- passer à l'explication suivante ou au chapitre suivant ;
- réécouter/revoir l'explication en cours.

L'application peut également permettre d'aller librement à une séquence particulière en fonction des préférences ou des besoins (cliquez sur la vignette correspondant à l'objectif sélectionné).

L'animateur revient au sommaire une fois la séquence terminée. Il peut ensuite poursuivre son parcours en choisissant une autre séquence.

RECOMMANDATIONS PÉDAGOGIQUES GÉNÉRALES DESTINÉES A L'ANIMATEUR

AVANT DE DÉMARRER LA SÉANCE ÉDUCATIVE

- Accueillir le patient et/ou le(s) membre(s) de l'entourage et se présenter.
- Faire préciser au patient ses attentes pour saisir ses préoccupations et les prendre en compte par la suite.
- Informer le patient, quel que soit son âge, du déroulement et de la durée de la séance.
- Partir systématiquement des connaissances du patient.

ANIMATION DE LA SÉANCE

Déroulement de la séance :

- L'animateur sollicite les connaissances antérieures du patient à partir de la question posée dans l'application ou de l'activité proposée.
- Il apporte des compléments et ajuste le raisonnement du patient.
- Le patient visionne l'animation et prend connaissance de l'explication animée.
- L'animateur demande au patient de dire avec ses mots ce qu'il a compris et réajuste si besoin.

Les règles d'or de l'animateur :

- Ecouter le patient ;
- Savoir rester silencieux ;
- Respecter la réflexion du patient en évitant de faire des commentaires, de porter un jugement, de proposer des corrections avec explications ;
- Solliciter tout au long de la séquence la réflexion du patient en posant des questions ouvertes ;
- Reformuler ce que dit le patient pour l'aider à approfondir sa réflexion ;
- Rassurer, faire du renforcement positif, valoriser à bon escient.

A LA FIN DE LA SÉANCE

- Demander au patient de résumer le contenu de la séance.
- Si c'est un adolescent : l'encourager à échanger avec son entourage sur ce qu'il a fait et compris pendant la séance.

DURÉE D'UNE SÉANCE ÉDUCATIVE

La séance d'éducation thérapeutique peut porter sur une ou plusieurs séquences selon les possibilités des patients et des animateurs.

Chaque séquence dure entre 10 et 20 minutes.

▶ RETRANSCRIPTION DES MESSAGES DE LA VOIX OFF ET INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

OBJECTIF 1.

CONNAÎTRE LES PRINCIPAUX ORGANES AFFECTÉS PAR LA MUCOVISCIDOSE VOIX OFF

- 1) La mucoviscidose atteint principalement les organes suivants :
 - les poumons,
 - la partie du pancréas qui aide à la digestion,
 - et les glandes sudoripares.

2) Cependant d'autres organes peuvent être affectés comme la partie du pancréas qui sécrète l'insuline, le foie, les organes reproducteurs, le tube digestif, les sinus.

3) Tous les patients n'ont pas les mêmes atteintes donc pas les mêmes symptômes.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Un diabète se développe chez une personne malade sur 3. Cela est consécutif à l'atteinte de la partie du pancréas qui sécrète de l'insuline. Ce diabète peut être asymptomatique au début d'où l'importance de toujours le rechercher.

Une ostéoporose peut également se développer avec un risque de fracture.

OBJECTIF 2.

EXPLIQUER LE RÔLE DU MUCUS DANS L'ORGANISME ET DÉCRIRE SA PARTICULARITÉ DANS LA MUCOVISCIDOSE

VOIX OFF

- Ces organes ont en commun de produire un mucus fluide qui participe à leur bon fonctionnement.
- Le mucus des bronches les protège contre les bactéries et contre toutes les autres particules étrangères y pénétrant.
- Dans la mucoviscidose, comme son nom l'indique, le mucus est visqueux c'est-à-dire épais et collant car il manque d'eau. Cette caractéristique ne lui permet pas d'assurer correctement l'évacuation des bactéries, impuretés et autres particules étrangères.

OBJECTIF 3.

ÉTABLIR LE LIEN ENTRE LE MUCUS VISQUEUX ET LES SYMPTÔMES DE LA MALADIE

VOIX OFF

- Au niveau des poumons : le mucus trop épais stagne et s'accumule. Les bactéries sont piégées dans ce mucus. Elles vont être responsables d'infections. Ces infections vont augmenter l'épaississement du mucus et un cercle vicieux s'installe. Une toux et un encombrement bronchique vont apparaître.
- Au niveau du pancréas : le mucus trop épais bouche les canaux du pancréas. Cette partie du pancréas, appelée exocrine, déverse normalement dans le tube digestif des enzymes nécessaires à la digestion des nutriments, en particulier des graisses. Par conséquent, les graisses n'étant pas digérées, elles sont évacuées telles quelles, ce qui peut entraîner une diarrhée grasse et des gaz. Parfois, au fil du temps, la partie du pancréas qui fabrique l'insuline devient fibreuse et

la sécrétion d'insuline est perturbée ce qui peut entraîner un diabète. Cette partie du pancréas est appelée endocrine.

D'autres conséquences s'observent également, comme une hypofertilité. Chez les hommes, elle s'explique par l'obstruction des canaux déférents qui véhiculent les spermatozoïdes. Chez la femme, la fertilité peut être altérée par une glaire cervicale trop épaisse.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

- Au niveau des organes génitaux : il se produit chez l'homme une involution, une atrésie des canaux déférents (canaux par lesquels cheminent les spermatozoïdes).
- Au niveau des intestins : les nutriments, en particulier les protéines et les graisses, ont du mal à être absorbés car ils ont été mal digérés. Cette digestion devait se faire plus haut au niveau du tube digestif, grâce aux enzymes pancréatiques. Il y a donc un risque de dénutrition responsable d'une perte de poids ou une faible prise de poids, même si l'appétit est conservé. Les autres conséquences possibles sont, en particulier, une diarrhée chronique, des douleurs abdominales, une constipation pouvant aller jusqu'à l'occlusion intestinale.
- Certains symptômes respiratoires et digestifs peuvent s'aggraver (mucus épais).

OBJECTIF 4. EXPLIQUER LES MÉCANISMES CELLULAIRES QUI CONDUISENT À L'ÉPAISSISSEMENT DU MUCUS

VOIX OFF

- Les organes sont constitués de cellules⁽¹⁾.
- Dans l'hydratation du mucus entre en jeu une protéine appelée CFTR⁽²⁾. Cette protéine est un composant normal de la membrane⁽³⁾ de certaines cellules. Elle joue le rôle de « porte », appelée canal chlore, qui régule le passage du chlore, du sodium et de l'eau. Chlore et sodium sont les composants du sel.
- Si la protéine CFTR est défectueuse, le passage de l'eau, du chlore et du sodium ne se fera pas correctement. Le mucus sera moins hydraté donc plus épais et collant.⁽⁴⁾
- Chez une personne qui n'a pas la mucoviscidose, les protéines-portes fonctionnent et permettent le passage du chlore. Elles favorisent également le passage de l'eau et du sodium. Le mucus est hydraté et fluide.
- Chez une personne atteinte de mucoviscidose :
 - Soit, les protéines-portes s'ouvrent mal et le chlore, l'eau et le sodium passent en petite quantité.

→ Soit, les protéines-portes de la cellule restent fermées.

→ Soit, la cellule n'a pas de protéine-porte.

- Dans tous les cas, le mucus est mal hydraté et donc épais et collant. ⁽⁵⁾

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

- ⁽¹⁾ La cellule est l'unité de base de tous les êtres vivants. Sa structure, complexe, est constituée d'un noyau central et d'un espace tout autour, appelé cytoplasme.
- ⁽²⁾ La protéine CFTR est fabriquée dans le cytoplasme. Elle doit ensuite aller se fixer au niveau de la membrane qui délimite la cellule pour pouvoir fonctionner et assurer son rôle de porte.
- ⁽³⁾ La membrane est l'enveloppe qui entoure les cellules. C'est au travers de cette membrane que se font les échanges entre les cellules et le milieu extérieur.
- ⁽⁴⁾ Le chlore sort difficilement de la cellule et donc en petite quantité. Le sodium (Na⁺) rentre en excès dans la cellule. Par conséquent, il y a un défaut de passage de l'eau hors de la cellule ce qui entraîne une consistance épaisse du mucus.
- ⁽⁵⁾ Dans l'animation, le chlore est représenté sous forme de petites billes vertes.

OBJECTIF 5. COMPRENDRE LES CONSÉQUENCES DES MUTATIONS AU NIVEAU DE LA CELLULE

VOIX OFF

- Il faut remonter aux étapes de fabrication de cette protéine-porte, la protéine CFTR. Les cellules ont toutes une bibliothèque, appelée génome, constituée de notices de fabrication appelées gènes. Toutes les protéines nécessaires à l'organisme sont fabriquées grâce à ces notices, ces gènes. La notice codant la protéine CFTR est dénommée gène CFTR. Une fois fabriquée, la protéine CFTR va jusqu'à la membrane de la cellule pour jouer son rôle de porte et permettre l'hydratation du mucus.
- Mais dans le cas de la mucoviscidose, des erreurs se sont glissées dans la notice de fabrication. Ces erreurs sont appelées mutations génétiques⁽¹⁾. Les mutations ont été classées en fonction du type d'anomalie qu'elles entraînent.
- Les différents types d'anomalies
- **Classe I** : aucune protéine CFTR n'est fabriquée, notamment du fait d'un arrêt prématuré de fabrication ; il n'y a donc pas de porte à la membrane.
- **Classe II** : la protéine CFTR est mal formée. Reconnue comme anormale, elle est détruite avant d'atteindre la membrane. Il n'y a pas de porte à la membrane.

- **Classe III** : il y a un défaut de fabrication de la protéine CFTR, la porte est de forme et de dimension normale, elle passe le contrôle qualité et va à la membrane de la cellule mais la commande d'ouverture ne fonctionne pas, la porte reste fermée.
- **Classe IV** : il y a un défaut de fabrication de la protéine CFTR, la porte est de forme et de dimension normale, elle passe le contrôle qualité, elle va à la membrane de la cellule mais finalement elle ne fait que s'entrouvrir. Elle fonctionne très mal.
- **Classe V** : la protéine CFTR est produite en faible quantité. Le peu de portes présent sur la membrane permet un fonctionnement limité.
- **Classe VI** : la protéine CFTR est fabriquée, elle passe le contrôle qualité et atteint la membrane, mais y est aussitôt détruite et n'a pas le temps de fonctionner.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

- Le noyau de la cellule contient l'information génétique de chaque individu. Cette information est organisée sous forme de chromosomes qui contiennent les gènes. On peut comparer les gènes à des notices de fabrication.
- Seules des copies de ces notices peuvent sortir du noyau sous la forme d'ARN messenger pour aller dans le cytoplasme et être lues par un de ses constituants : le ribosome.
- Les ribosomes, nombreux dans le cytoplasme fabriquent les protéines en respectant à la lettre les informations contenues dans l'ARN messenger. Si une erreur figure dans la notice de fabrication, elle sera reprise au niveau de l'ARN et observée au niveau de la fabrication.

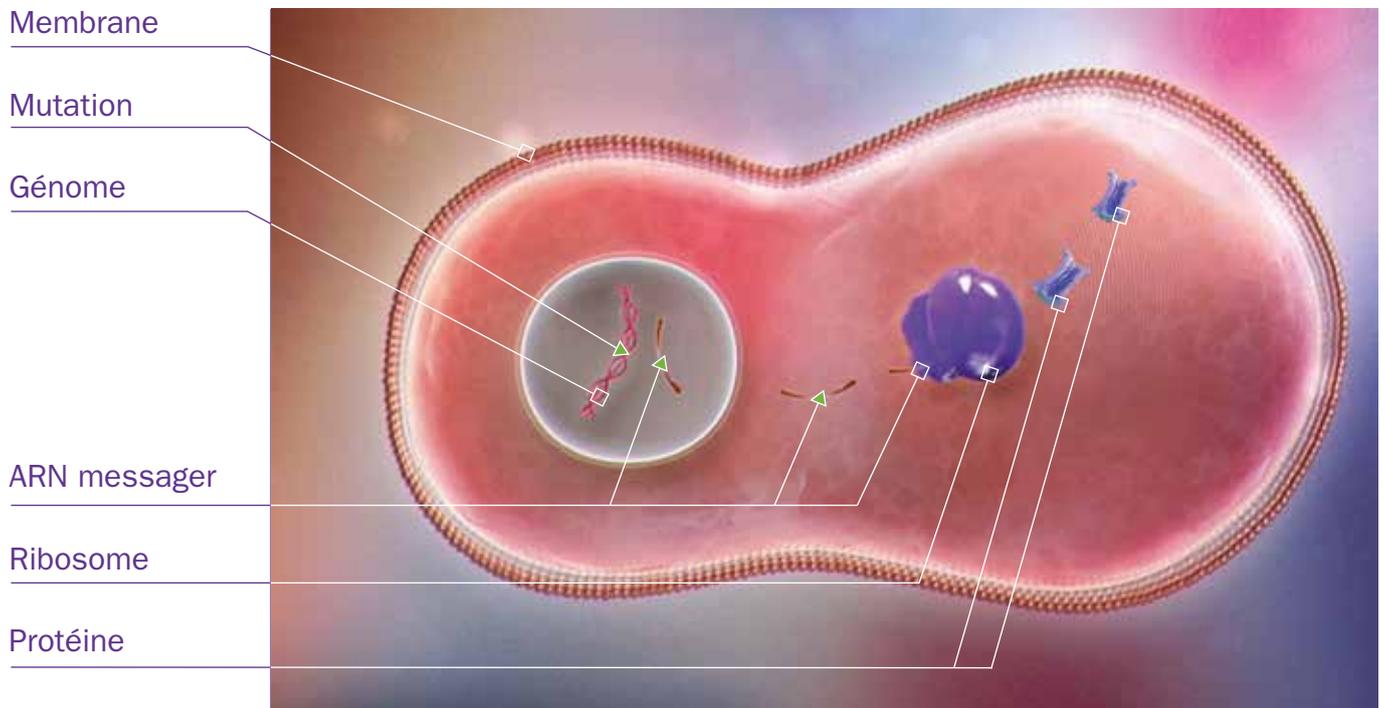
⁽¹⁾On parle de mutation génétique lorsqu'il y a un changement dans la structure d'un gène donc dans la notice de fabrication de la protéine. Cette mutation se transmet aux générations suivantes.

La mucoviscidose est due à des mutations du gène CFTR, du même nom que la protéine CFTR. Le gène est localisé sur le chromosome 7. Les erreurs consécutives aux mutations sont représentées dans l'animation sous la forme d'un triangle vert.

Un grand nombre de mutations du gène CFTR sont responsables de mucoviscidose (ou CF-causing en anglais), c'est-à-dire observées chez les patients atteints de mucoviscidose. Mais d'autres mutations, qui permettent un fonctionnement résiduel de la protéine CFTR-porte, sont observées chez des patients ayant des symptômes très modérés.

Cf. Annexe 1 : Les mutations détectées par la trousse de dépistage néonatal en France

Mucomutation



OBJECTIF 6. FAIRE LE LIEN ENTRE LA MUTATION GÉNÉTIQUE ET LE CHOIX DU TRAITEMENT

VOIX OFF

Chaque personne atteinte de mucoviscidose porte deux mutations, chacune héritée d'un parent. Les mutations peuvent être identiques ou différentes, de même classe ou de classes différentes. Actuellement, la médecine tend à personnaliser le traitement en associant des traitements symptomatiques à des traitements ciblant des classes de mutation. A l'avenir, elle pourra être encore plus personnalisée en fonction des mutations portées par les patients.

Quelle que soit la classe :

- La thérapie génique reste aujourd'hui du domaine de la recherche. Elle devrait permettre de corriger l'erreur au niveau du gène (la notice de fabrication de la cellule). La cellule pourrait ainsi fabriquer une protéine normale en quantité suffisante.
- Les piliers de la prise en charge de la mucoviscidose sont les traitements médicamenteux et non médicamenteux qui réduisent le risque d'infection, permettent de maintenir une respiration la plus proche possible de la normale, favorisent la digestion des graisses et préviennent le risque de dénutrition. Avoir une bonne hygiène de vie est également important.

Particularités :

- **Classe I** : Les médicaments qui agissent au niveau de la fabrication de la protéine, pour ce type de mutation, permettent la reprise de la lecture du mode d'emploi de fabrication, interrompue prématurément.
- **Classe II** : Les médicaments qui agissent au niveau de la fabrication de la protéine pour ce type de mutation permettent la correction du défaut de forme, ce sont des correcteurs (comme Lumacaftor). Parfois, comme pour la mutation F508del, il ne suffit pas de corriger la forme, il faut potentialiser sa fonction en ajoutant un potentiateur (comme ivacaftor).
- **Classe III** : Les médicaments qui agissent au niveau de la fabrication de la protéine pour ce type de mutation permettent l'ouverture suffisante des portes, ce sont des activateurs ou potentiateurs. Pour les patients porteurs des mutations G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R, le potentiateur ivacaftor peut être prescrit.
- **Classes IV, V, VI** : Les médicaments qui agissent au niveau de la fabrication de la protéine pour ce type de mutation ne sont pas encore disponibles.

OBJECTIF 7. COMPRENDRE L'INTÉRÊT D'INFORMER SA FAMILLE ET DE CONNAÎTRE LE STATUT DU CONJOINT

VOIX OFF

- Le gène impliqué dans la mucoviscidose existe en double exemplaire chez toutes les personnes malades. Chaque parent transmet un des deux gènes à ses enfants, qui hériteront ou non de mutations. Les personnes n'ayant aucune mutation de gène ne sont ni porteuses, ni malades. Celles ayant deux mutations du gène sont malades. Celles possédant une seule mutation du gène sont porteuses, mais non malades.
- Être atteint de mucoviscidose n'est pas sans conséquences sur la descendance. Ces conséquences sont aussi fonction du statut génétique du conjoint.
- Chaque personne atteinte de mucoviscidose porte deux mutations, chacune héritée d'un parent. Les mutations peuvent être identiques ou différentes, de même classe ou de classes différentes. Les symptômes de la maladie ou sa sévérité sont fonction de la quantité de protéine CFTR efficace, résultant de ces deux mutations.
- Lorsqu'une personne malade a un enfant, elle transmet à celui-ci un des deux gènes, donc une des deux anomalies. Son enfant est forcément porteur. Si le conjoint de cette personne est porteur ou malade, l'enfant pourra hériter d'un autre gène défectueux et être alors

malade. C'est pourquoi il est important, si on est soit malade soit porteur, que le conjoint fasse un dépistage.

Il est également important de prévenir sa famille, frères, sœurs, cousins, cousines puisqu'ils peuvent être porteurs sans le savoir. S'ils s'unissent avec un conjoint également porteur, leur enfant pourra être malade.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Pour aller plus loin et aborder avec le patient le mode de transmission de la mucoviscidose, vous pouvez vous référer à la séance d'éducation thérapeutique proposée sur le site du GETHEM à l'adresse suivante :

<http://etp.centre-reference-muco-nantes.fr/index.php/14-conducteurs-et-outils/34-competences-d-autosoins-et-d-adaptation-genetique-et-fertilité>

Annexe 1 : Les mutations détectées par la trousse de dépistage néonatal en France en 2014

Les mutations à effet modéré ou variable sont indiquées en rouge.

Les mutations les plus fréquentes en France selon le registre 2012 sont indiquées en vert.

Classe de mutation	Mutations en nomenclature traditionnelle	Nomenclature HGVS
Classe I	394delTT	c.262_263del
	E60X	c.178G>T
	Y122X	c.366T>A
	621+1G>T	c.489+1G>T
	711+1G>T	c.579+1G>T
	1078delT	c.948delT
	1717-1G>A	c.1585-1G>A
	G542X	c.1624G>T
	R553X	c.1657C>T
	1811+1.6kbA>G	c.1680-886A>G
	2183AA>G	c.2051_2052delinsG
	W846X	c.2538G>A
	3120+1G>A	c.2988+1G>A
	Y1092X	c.3276C>A
	R1162X	c.3484C>T
	3659delC	c.3528del
W1282X	c.3846G>A	
Classe II	G85E	c.254G>A
	R347P	c.1040
	F508del	c.1521_1523del
	I507del	c.1519_1521del
	S1251N	c.3752G>A
	N1303K	c.3909C>G
Classe III	G551D	c.1652G>A
Classe IV	R117H	c.350G>A
	R334W	c.1000C>T
Classe V	A455E	c.1364C>A
	2789+5G>A	c.2657+5G>A
	3272-26A>G	c.3140-26A>G
	3849+10kbC>T	c.3718-2477C>T
Classe VI	Aucune mutation de classe VI ne fait partie de la trousse de dépistage	

► CRÉDITS

Le projet MUCOMUTATION a été porté par :

- le GETHEM (Groupe Education THérapeutique et Mucoviscidose),
- éduSanté,
- l'association Vaincre La Mucoviscidose,

avec le soutien du laboratoire VERTEX.

Le groupe de travail dirigé par éduSanté était composé de (par ordre alphabétique) :

- Françoise BISSON, psychologue, Centre de référence de Lyon,
- Virginie COLOMB-JUNG, pédiatre, directrice médicale, Association Vaincre la mucoviscidose,
- Valérie DAVID, pédiatre, coordinatrice du GETHEM, Centre de référence de Nantes-Roscoff,
- Franck DUFOUR, ancien directeur scientifique, Association Vaincre la mucoviscidose,
- Emmanuelle GIRODON BOULANDET, généticienne, Cochin,
- Véronique HEBTING, psychologue, Centre de référence de Strasbourg
- Élise MARTIN, patiente,
- Brigitte MASSELINE, infirmière coordinatrice, CRCM mixte de Rouen,
- Dominique POUGHEON, parente et coordinatrice du programme d'amélioration de la qualité (PHARE-M),
- Fabienne YOU, infirmière coordonatrice, Centre de référence de Nantes-Roscoff.

L'application interactive a été réalisée par STRASS Production.