

MUCOVISCIDOSE

NEBULISATION ET PHYSIOTHERAPIE

**Influence de la séquence entre nébulisation et désencombrement
lors de la séance de physiothérapie sur la fonction respiratoire
et la qualité de vie du patient atteint de la mucoviscidose**

PAULINE BOULIN

Étudiante HES – Filière Physiothérapie

MYLENE GENOUD

Étudiante HES – Filière Physiothérapie

Directeur de travail de Bachelor : PIERRE BELLEMARE

**TRAVAIL DE BACHELOR DEPOSE ET SOUTENU A GENEVE EN 2013 EN VUE DE L'OBTENTION D'UN
BACHELOR OF SCIENCE EN PHYSIOTHERAPIE**

RESUME

Introduction : La mucoviscidose est une pathologie héréditaire potentiellement mortelle touchant le système respiratoire. Elle concerne environ 1 enfant sur 2 000 en Suisse et se place parmi les maladies héréditaires graves les plus courantes en Occident.

Problématique : L'efficacité de la nébulisation de mucolytiques dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose est aujourd'hui clairement démontrée. Cependant, les pratiques en termes de séquentiel nébulisation - désencombrement varient selon les patients. Ce traitement quotidien voire pluriquotidien demandant du temps au patient, nous recherchons une optimisation du produit en trouvant le timing le plus efficace. S'ajoutent à cela le contexte économique actuel et la lutte avec les assurances qui demandent toujours plus d'efficience.

Objectif : Evaluer l'influence du séquentiel de la nébulisation de mucolytiques lors de la séance de physiothérapie sur le VEMS, le FEF25-75 et la qualité de vie du patient atteint de la mucoviscidose.

Méthode : Revue de la littérature quantitative comprenant quatre articles publiés entre 2005 et 2012 : trois études randomisées croisées et une étude randomisée contrôlée. Bases de données utilisées : Medline, PEDro, CINAHL, The Cochrane Library, Refdoc et Kinédoc.

Résultats : Aucune des quatre études sélectionnées ne met en évidence une différence statistiquement significative entre une nébulisation « avant » ou « après » le désencombrement et ce, pour la fonction respiratoire et la qualité de vie.

Conclusion : N'ayant pas d'influence sur la fonction respiratoire et la qualité de vie, le choix d'un séquentiel nébulisation - désencombrement adapté doit être convenu entre les patients, les physiothérapeutes et les membres des équipes pluridisciplinaires.

Mots clés : mucoviscidose – nébulisation – mucolytiques – physiothérapie – timing

REMERCIEMENTS

En préambule, nous adressons nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce travail :

- Pierre Bellemare, notre directeur de travail de Bachelor, pour ses relectures et conseils ;
- Marthe Vougny, assistante dévouée, pour le temps qu'elle nous a consacré, ses précieux conseils et son soutien plus que bienvenu ;
- Nos professeurs et intervenants, et en particulier Elisabeth Bürge, Lara Allet et André Berchtold pour leurs cours structurés, apportant un peu de lumière sur des sujets plus qu'obscur ;
- Cristina Calvo Picos Robin, bibliothécaire, pour nous avoir guidées dans le domaine complexe de la recherche d'articles et autres écrits ;
- Nos familles qui nous ont apporté tout leur soutien et leur aide technique. Elles nous ont encouragées tout au long de ce travail mais aussi relues de nombreuses fois, et ce, à toute heure de la journée ou de la nuit.

ABREVIATIONS

ACBT	Active Cycle of Breathing Technique
ACT	Airway Clearance Therapy ou séance de désencombrement
CF	Cystic Fibrosis ou mucoviscidose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFQOL	Cystic Fibrosis Quality Of Life
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
FEF 25-75	Débit expiratoire maximal moyen réalisé au cours d'une expiration forcée
FEV1 et VEMS	Volume Expiratoire Maximal Seconde
FEV1/FVC	Rapport de Tiffeneau
FVC et CVF	Capacité Vitale Forcée
MEF 75, 50 et 25	Débits expiratoires maximaux mesurés à 75, 50 et 25 % de la capacité vitale
PEP	Pression Expiratoire Positive
P. Ae.	Pseudomonas Aeruginosa
rhDNase	Recombinant Human Deoxyribonuclease ou dornase alpha ou dornase alfa
QWB	Quality of Well Being

Table des matières

I. Introduction	1
II. Cadre théorique	3
1. Rappels physiologiques.....	4
2. Physiopathologie de la mucoviscidose	6
3. Prise en charge et traitement de la maladie.....	8
a) Physiothérapie	8
b) Prise en charge pluridisciplinaire	10
4. Nébulisation et mucolytiques	11
a) Nébulisation.....	11
b) Mucolytiques	15
5. Outils de mesure.....	18
III. Problématique.....	20
1. Intérêts de la question de recherche	20
2. Question de recherche	21
3. Hypothèses	21
IV. Méthode	22
1. Stratégie de recherche	22
a) Critères d'inclusion et d'exclusion de la revue	22
b) Bases de données de la littérature publiée.....	23
c) Recherche manuelle et autres	23
d) Stratégie de recherche des études primaires.....	23
2. Modalités d'évaluation de la qualité des articles	25
3. Modalités d'extraction et de traitement des données.....	26

V. Résultats	27
1. Résultats de la recherche	27
2. Arbre décisionnel	28
3. Résultats de l'évaluation de la qualité des articles	29
4. Résultats des études	30
a) Description.....	30
b) Résumés.....	32
VI. Discussion	36
1. Interprétation des résultats et confrontation à la littérature	36
2. Limites de la qualité scientifique de nos études	41
3. Limites de notre revue	46
4. Les pistes de recherches futures.....	47
5. Recommandations pour la pratique	49
VII. Conclusion.....	50
VIII. Enrichissements et difficultés rencontrés	51
IX. Références bibliographiques.....	I
X. Listes des illustrations, schémas et tableaux.....	XI
XI. Annexes.....	XIII
1. Annexe I : Echelle de qualité de vie CF-QOL	XIII
2. Annexe II : PEDro Scale	XIV
3. Annexe III : Tableau d'extraction primaire	XV
4. Annexe IV : Tableau d'extraction secondaire.....	XVI
5. Annexe V : Types et modèles de nébuliseurs utilisés dans les études	XVIII
6. Annexe VI : Techniques de désencombrement réalisées	XIX

I. INTRODUCTION

Selon Quevauvilliers (2007), la mucoviscidose est une affection familiale, transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est due à une viscosité excessive des sécrétions muqueuses surtout des bronches et du tube digestif. Elle entraîne, entre autres, une fibrose kystique congénitale des poumons se manifestant par une obstruction chronique des voies respiratoires débouchant sur des infections pulmonaires à répétition (Reychler, Roeseler, & Delguste, 2007) (« Orphanet: Mucoviscidose », 2006). Toujours selon Orphanet: Mucoviscidose (2006), le pronostic est très sévère ; l'espérance de vie est de 40 ans. Cette pathologie est la plus fréquente des maladies génétiques de l'enfant dans les populations occidentales : la prévalence en Europe se trouve entre 1/8 000 et 1/10 000 individus. Elle atteint en Suisse un enfant sur 1 800 à 2 000 (« CFCH (www.cfch.ch): Mucoviscidose », 2010) et touche en France un enfant sur 4 500 naissances (« Orphanet: Mucoviscidose », 2006).

D'après Reychler et al. (2007), il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour la mucoviscidose ; cela demande aux soignants une efficacité particulière dans la prise en charge de ces patients. Effectivement, l'amélioration de l'espérance et de la qualité de vie chez ces personnes repose sur un traitement des symptômes le plus efficace possible. En outre, la première cause de morbidité et mortalité chez ces patients est l'atteinte respiratoire. Il semble donc nécessaire de réaliser une prise en charge pulmonaire la plus performante possible.

En l'absence d'une telle prise en charge, les épisodes infectieux répétés et l'obstruction chronique des bronches par les sécrétions font que la structure même du poumon s'altère et la progression de l'atteinte pulmonaire s'avère souvent mortelle (« Orphanet: Mucoviscidose », 2006). Ainsi, le maître-mot de la prise en charge physiothérapeutique est la prévention des infections pulmonaires. Pour cela, il faut aider le patient à évacuer ses sécrétions à l'aide d'une thérapie manuelle et instrumentale respiratoire. Celle-ci est réalisée au début par le physiothérapeute puis par les parents (qui peuvent apprendre certaines techniques) puis par l'enfant lui-même quand il est en âge de se prendre en charge. Diverses techniques peuvent être réalisées : le drainage autogène (technique manuelle principale), la thérapie instrumentale (spirométrie

incitative, systèmes à pression expiratoire positive...) et la prescription de médicaments en cas d'obstruction des bronches par des sécrétions trop visqueuses. Il s'agit des mucofluidifiants atteignant les bronches par inhalation ; ceux-ci peuvent être associés à des bronchodilatateurs ou encore des antibiotiques (« La compétence physiothérapique pour la Mucoviscidose », 2003).

II. CADRE THEORIQUE

Nous avons choisi de faire quelques rappels de notions très spécifiques à notre sujet :

- Des rappels physiologiques concernant notamment le mucus et la clearance mucociliaire pour mieux appréhender la physiopathologie. Nous abordons également les différences respiratoires enfant – adulte car notre revue s'intéresse aux deux ;
- Des rappels physiopathologiques : définition et description des divers mécanismes de la physiopathologie pour mieux comprendre notre question de recherche et le choix de nos outcomes. Nous développons aussi la prise en charge physiothérapeutique ;
- Quelques explications sur les nébuliseurs, mucolytiques ainsi que sur les molécules utilisées pour l'inhalation, thème central de notre travail ;
- Les outils de mesure choisis pour notre analyse en les définissant, en les détaillant et en justifiant leur pertinence dans notre revue.

1. Rappels physiologiques

Le mucus

Il est défini comme « une substance fluide ou semi-solide, visqueuse, translucide, sécrétée par les glandes muqueuses, composée d'eau, de mucine [glycoprotéine liquide], de sels inorganiques, de cellules épithéliales, de leucocytes. Elle exerce un rôle protecteur sur les muqueuses qu'elle recouvre » (Quevauvilliers, 2007, p. 317).

Le mucus sert à capter les éléments indésirables dans l'espace respiratoire puis à les évacuer grâce au tapis mucociliaire qu'il recouvre. Cependant, sa capacité à protéger la sphère pulmonaire repose sur ses qualités rhéologiques. Il s'agit là de son comportement mécanique lorsqu'il est soumis à des contraintes. Parmi ces qualités, on retrouve :

- La viscosité : propriété d'un fluide de résister plus ou moins aux forces qui déplacent les unes par rapport aux autres les particules qui le constituent ;
- L'élasticité : capacité à reprendre sa forme initiale quand la force qui a créé la déformation est supprimée ;
- La filance : longueur maximale que peut atteindre un filament avant rupture ;
- L'adhésivité : adhérence de la sécrétion à la paroi bronchique ;
- La mouillabilité : capacité d'étalement sur la muqueuse bronchique.

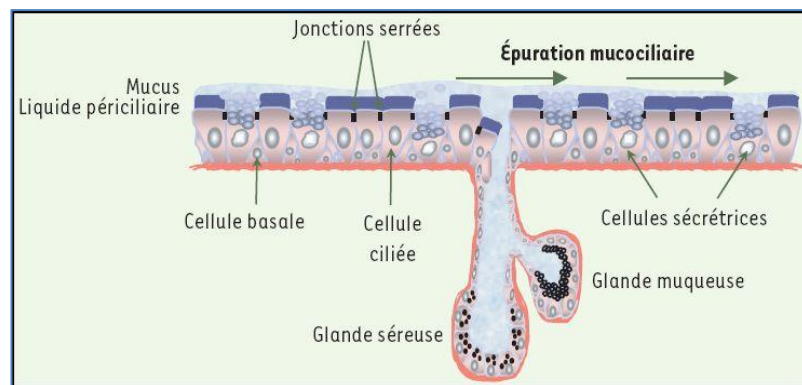
(Antonello & Delplanque, 2011).

La clearance mucociliaire

D'après Préfaut (1993), c'est le mécanisme à la base de l'expectoration et donc du désencombrement. Il met en jeu les cellules cillées de la muqueuse des voies bronchiques. Comme leur nom l'indique, elles sont constituées de cils qui sont animés de battements périodiques (8 à 12 par seconde chez l'Homme). Chaque cycle de battement est composé d'une phase active où le cil se rigidifie et propulse le tapis muqueux en avant puis d'une phase de retour, passive, où le cil reprend sa place

d'origine. Ces mouvements ciliaires engendrent par conséquent un déplacement du mucus. Ce dernier est constitué d'une couche superficielle visqueuse servant à emprisonner les particules inhalées et une couche plus profonde et plus fluide qui, elle, permet au « tapis mucociliaire » de réaliser ses mouvements plus facilement et d'évacuer ainsi aisément les éléments indésirables.

Illustration 1 : Système de défense de l'épithélium respiratoire des voies aériennes



Tirée de : Coraux, Hajj, Lesimple, & Puchelle, 2005

Ce système de défense est constitué par le liquide de surface périliaire et le mucus produits par les cellules sécrétrices de surface et les glandes sous-muqueuses. Ce mucus et tous les éléments parasites qui y sont piégés sont évacués des voies aériennes grâce à la clearance mucociliaire. En outre, le mucus contient de nombreuses molécules de défense immunitaire (Coraux et al., 2005).

Respiration de l'enfant et de l'adulte

Nous ne développons pas ici les spécificités de la respiration chez les nourrissons ; nous abordons uniquement quelques spécificités des enfants de plus de 5 ans par rapport à la physiologie de la respiration chez les adultes, populations de notre revue.

Après la naissance, la croissance pulmonaire se fait surtout par la formation de nouvelles alvéoles, conduisant à une augmentation proportionnelle de la capacité

résiduelle fonctionnelle (CRF) et à une diminution de la compliance pulmonaire (Gerhardt, Hehre, Feller, Reifenberg, & Bancalari, 2005). En effet, le nombre d'alvéoles est multiplié par six entre la naissance et l'âge adulte (Marieb & Hoehn, 2011). Concernant la compliance et les phénomènes associés, les chiffres diffèrent trop selon les sources et il nous est impossible d'indiquer l'âge où l'enfant devient similaire à l'adulte.

2. Physiopathologie de la mucoviscidose

La plupart des manifestations cliniques et complications de la mucoviscidose sont dues à l'atteinte pulmonaire presque inévitable et souvent précoce que provoque la maladie. Ainsi, le trouble respiratoire est la cause directe du décès dans plus de 90 % des cas (Caducée, 2000). Nous analyserons particulièrement cette atteinte (sujet central de notre travail), même s'il est important de noter que cette pathologie est systémique et que d'autres organes sont également touchés (pancréas, organes génitaux...).

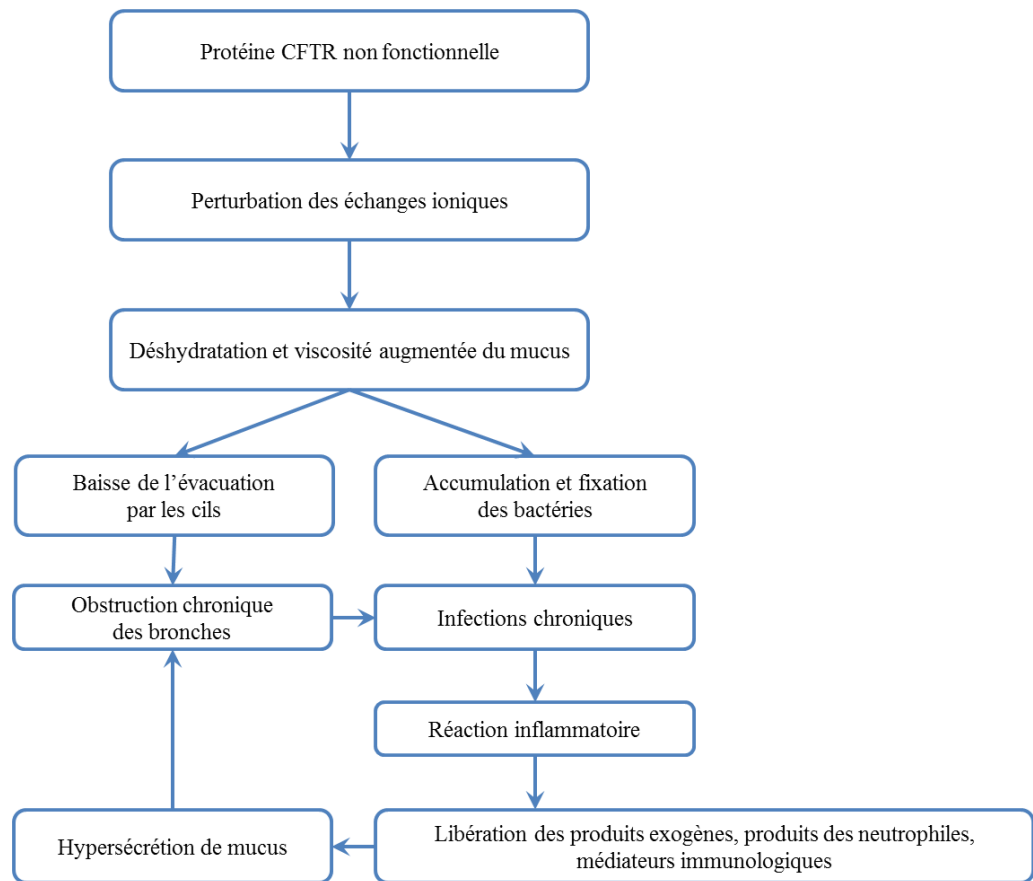
D'après Reyhler et al. (2007) et Orphanet: Mucoviscidose (2006) tout d'abord, comme indiqué dans la partie précédente, la défaillance originelle de la pathologie réside dans la mutation du gène CFTR. Celle-ci provoque la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle et donc ne remplissant pas son rôle dans la régulation des échanges ioniques épithéliaux de chlore et de sodium. Les conséquences étant une perturbation de l'équilibre ionique régnant dans les cellules pulmonaires, cela engendre une déshydratation des sécrétions et une forte augmentation de leur viscosité. Ceci provoque, d'une part, une fixation accrue et une accumulation des bactéries et, d'autre part, une moins bonne évacuation du mucus via le tapis mucociliaire ; de ce fait les sécrétions s'accumulent (caractéristique majeure de cette pathologie).

Les répercussions de tous ces mécanismes sont : la création de bouchons muqueux qui évoluent vers une obstruction bronchique chronique, des infections très fréquentes (les plus courantes étant le staphylocoque doré, l'*Haemophilus Influenza* ou encore le *Pseudomonas Aeruginosa*) et, enfin, une inflammation du tissu pulmonaire entretenue par les différents éléments expliqués précédemment, qui entretient elle-même cette dynamique. Finalement, ces mécanismes provoquent à long terme une fibrose du

tissu pulmonaire, des atélectasies et bronchiectasies. Ces dernières peuvent survenir avec des conséquences potentiellement néfastes pour le patient débouchant sur une insuffisance respiratoire chronique et parfois la mort.

En termes de syndrome ventilatoire, la pathologie crée à la base un syndrome obstructif mais celui-ci évolue par la suite vers un syndrome mixte, résultat des diverses complications.

Schéma 1 : Récapitulatif de la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire



(Réalisation personnelle d'après Reyhler et al. (2007) et Orphanet: Mucoviscidose (2006).

3. Prise en charge et traitement de la maladie

La prise en charge du physiothérapeute nécessite une connaissance précise de la physiologie respiratoire et de la physiopathologie de la mucoviscidose.

a) Physiothérapie

D'après Bradley, Moran, & Elborn (2006) et Homnick (2007), la physiothérapie est une thérapie primordiale et conséquente parmi les autres prises en charge pluridisciplinaires telles que la médecine ou la nutrition. En effet, elle débute dès la connaissance du diagnostic médical, même en l'absence de symptômes, et se poursuit jusqu'à l'âge adulte afin de prévenir et retarder les complications. Mais la physiothérapie est en perpétuelle adaptation car les traitements et prises en charge pluridisciplinaires évoluent, améliorant le pronostic des patients atteints de la mucoviscidose. Ainsi, la physiothérapie a ouvert son champ d'action : prise en charge respiratoire, activité physique, réentraînement à l'effort, aérosolthérapie (avec les nouvelles générations de nébuliseurs et nouvelles substances) et prise en charge des complications musculo-ostéo-articulaires. Le physiothérapeute intervient tous les jours, parfois même jusqu'à deux fois par jour. Il est une partie essentielle dans le traitement de cette maladie chronique et est ancré dans une relation privilégiée avec le patient et son entourage le plus proche.

Du point de vue respiratoire, les objectifs seront de faciliter le désencombrement pulmonaire afin d'améliorer les échanges gazeux et de diminuer la résistance des voies aériennes. Ainsi, la dyspnée est diminuée, de même que la fatigue et le risque infectieux en cas de stase du mucus, et la qualité de vie du patient s'améliore (Schans, Prasad, & Eleanorin, 2009). Le rôle du physiothérapeute est alors prépondérant : il faut briser le cercle vicieux hypersécrétion-inflammation-infection, retarder au maximum les atteintes des structures pulmonaires (parenchyme et bronches) et maintenir une bonne fonction respiratoire (McIlwaine, 2007).

Parmi les techniques respiratoires pour faciliter le désencombrement, il n'y a pas encore aujourd'hui de consensus par rapport à une technique idéale, mais cela permet au

physiothérapeute d'adapter et de varier ses techniques. Il peut ainsi choisir celles qui conviennent le mieux au patient.

Le drainage postural n'est presque plus pratiqué à cause des effets qui y sont associés (gêne et douleurs, désaturation, reflux gastro-œsophagien), et aussi par le manque d'évidence ; il en va de même pour les techniques de percussions (Eleanorin, Prasad, & Schans, 2009).

En revanche, le drainage autogène offre de multiples avantages comme une grande autonomie (et peut être adapté pour être assisté) et une diminution de la toux (Eleanorin et al., 2009). L'Active cycle of breathing technique (ACBT ; technique de respiration en cycle actif) est aussi une technique avec les mêmes principes pour le patient (Robinson, McKoy, Saldanha, & Odelola, 2010). Utiliser la pression expiratoire positive (PEP) a également été étudié pour les patients atteints de la mucoviscidose (M R Elkins, Jones, & van der Schans, 2006) et permet de limiter la compression dynamique des voies aériennes et de maintenir l'autonomie du patient jeune et adulte. Ici le patient expire à travers un masque ou un embout buccal muni d'une résistance. Les appareils à PEP oscillatoires comme le Flutter® ou l'Acappella® sont parfois retrouvés en traitement, mais souvent combinés avec d'autres techniques (M R Elkins, Mark R, Robinson et al., 2006).

Le physiothérapeute enseigne et contrôle les techniques d'apprentissage pour les inhalations dans la perspective de rendre le patient toujours plus autonome. L'éducation thérapeutique a aussi toute son importance dans l'enseignement de l'hygiène des appareils pour inhalation et nébulisation afin de limiter la contamination bactérienne (Savage et al., 2011).

D'après White, Stiller, & Haensel (2007), Myers (2009) et Homnick (2007) la physiothérapie rentre très tôt dans les habitudes quotidiennes, comme une routine. Varier et adapter les traitements sont donc des objectifs permanents afin d'assurer une compliance et une adhérence optimales aux traitements qui seront garantes d'une meilleure évolution. La compliance est « la mesure d'obéissance des patients à suivre les instructions et prescriptions des professionnels des soins de santé », tandis que l'adhérence se définit comme une « participation active, volontaire et collaborante du patient pour produire un résultat préventif ou thérapeutique désiré » selon Kettler, Sawyer, Winefield, & Greville (2002). Ces deux notions doivent rester des

préoccupations du physiothérapeute, surtout pour les traitements que le patient doit faire seul à domicile comme la nébulisation par exemple. Le physiothérapeute doit trouver un bon équilibre pour le patient : celui-ci doit être convaincu de l'efficacité et de la nécessité des séances, mais ne pas être lassé de la prise en charge en elle-même, de sa durée, ni de son inconfort.

b) Prise en charge pluridisciplinaire

Comme cela a déjà été mentionné, la prise en charge du patient atteint de la mucoviscidose est pluridisciplinaire. Ainsi, en plus du physiothérapeute et de son médecin généraliste, le patient est suivi par des spécialistes en pneumologie, pédiatrie, nutrition, endocrinologie, gastro-entérologie et psychologie, entre autres.

4. Nébulisation et mucolytiques

a) Nébulisation

Définitions

Nébuliseur :

« Dispositif médical destiné à l'administration de produits médicamenteux dans les voies respiratoires par dispersion d'une solution ou d'une suspension en aérosol, composé de gouttelettes ou de particules en suspension dans un gaz et propre à être inhalées par le patient » (Centre de Développement Scientifique des Pharmaciens, CDSP, 2007).

Aérosol :

« C'est un ensemble de particules liquides ou solides dispersées en suspension par un gaz ». (Antonello & Delplanque, 2011)

Le terme peut aussi désigner l'appareil délivrant le médicament sous forme de gaz ou de poudre.

Intérêts de la nébulisation

Selon le CDSP (2007), la nébulisation :

- Permet d'administrer une substance active directement au niveau des poumons dont la surface de diffusion est grande, pour un passage systémique. Elle évite donc les effets négatifs sur les organes non ciblés par le traitement ;
- Permet de fortes concentrations du médicament sur le site visé par le traitement.
- Est parfois le seul moyen d'administration d'un médicament ;
- Ne nécessite pas de synchronisation entre l'activation de l'aérosol et l'inspiration comme pour les aérosols-doseurs à gaz pressurisés.

Types de nébuliseurs

Il en existe trois catégories : les nébuliseurs pneumatiques avec compresseur (gaz comprimé), les ultrasoniques (cristal piézoélectrique) et à tamis vibrant (membrane

percée). Chacun possède un réservoir pour y introduire le médicament, mais leur fonctionnement diffère avec ses avantages et ses inconvénients.

D'après Reyhler et al. (2007), Nicod & Lahzami (2011) et Daniels, Mills, & Whitaker (2013), les nébuliseurs pneumatiques fonctionnent avec un gaz comprimé dans un compresseur (ou issu de la prise d'air murale à l'hôpital) qui fait jaillir la solution. Ils peuvent être utilisés pour tout principe actif (médicaments en solution ou suspension ou encore des huiles). Une valve peut être ajoutée pour améliorer le système et éviter les pertes en expiration. En revanche, ces appareils sont encombrants et des adaptations des doses et des débits sont nécessaires afin de limiter la perte dans les espaces morts. Voici quelques modèles disponibles sur le marché : Freeway Sidestream®, Pari LC Sprint®, Atomisor NL9M®...

Les nébuliseurs ultrasoniques ne sont pas utilisés dans le traitement de la mucoviscidose car ils dénaturent certaines molécules actives par échauffement (Becquart, 2012).

Toujours selon Reyhler et al. (2007), Nicod & Lahzami (2011) et Daniels et al. (2013), une nouvelle génération de nébuliseurs apporte une révolution dans la prise en charge : ce sont les nébuliseurs à tamis vibrant. Ils fonctionnent par vibrations d'une pièce piézoélectrique qui agite une membrane percée de micro trous (tamis). La solution est alors projetée et est calibrée en un aérosol. Ces nébuliseurs sont portables, silencieux et autonomes mais demandent un entretien aussi rigoureux que les pneumatiques. Ils peuvent nébuliser tous types de solutions y compris des substances fragiles. Ils sont plus performants que les pneumatiques en déposant plus de substances dans les poumons et réduisent de moitié le temps de l'inhalation ((Coates et al., 2011), (Scherer et al., 2011), (Naehrig, Lang, Schiffel, Huber, & Fischer, 2011)). En Suisse, le seul nébuliseur à tamis vibrant disponible est le modèle eFlow®. Il est remboursé par les assurances maladie uniquement aux patients colonisés par *Pseudomonas Aeruginosa* et il faut que la prescription soit délivrée par un centre spécialisé dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Illustrations 2, 3 et 4 : Exemples de modèles de nébuliseurs



a- Pneumatique
(Omron Ne C28P)



b- Ultrasonique
(Omron U17)



c- A tamis vibrant
(eFlow rapid)

a- Realme (2012) Nébuliseur pneumatique

b- Distrimed (2012) Nébuliseur ultrasonique

c- La Revue Médicale Suisse (2012) Thérapies inhalées dans la mucoviscidose

Tableau n° 1 : Caractéristiques des différents types d'appareils d'inhalation

<i>Types d'appareil</i>	Nébuliseurs		Poudre sèche	Aérosol – doseur
	Pneumatique	A tamis vibrant		
Age	Tous	Tous	> 6 ans	Tous
Vitesse d'administration	Lente	Intermédiaire	Rapide	Rapide
Coordination respiratoire	Non	Non	Oui	Non si chambre d'inhalation
Efficacité avec respiration à volume courant	Oui	Oui	Non	Oui
Portabilité	Non	Oui	Oui	Oui
Bruit	Oui	Non	Non	Non
Nettoyage après chaque utilisation	Oui	Oui	Non	Non
Coût	Intermédiaire	Elevé	Bas	Bas

Tiré de Nicod & Lahzami (2011)

Le choix du modèle de nébuliseur et de son interface (nasale ou buccale) dépend du médicament, de l'âge du patient, de sa compliance, de son schéma respiratoire, ainsi que des contraintes économiques et pratiques (Boe et al., 2001).

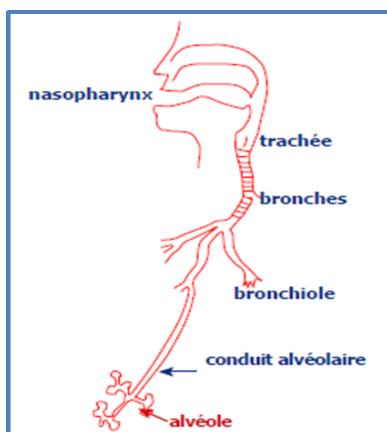
Le pneumologue et le physiothérapeute sont les mieux placés pour aider le patient et son entourage à faire un choix. Par l'éducation thérapeutique, le physiothérapeute veille ensuite à contrôler le traitement et sa réalisation pour éviter, entre autres, une trop grande perte des agents actifs des mucolytiques et ainsi favoriser l'efficacité optimale du traitement. A cela s'ajoutent des recommandations strictes pour l'hygiène afin de diminuer les risques de contamination infectieuse notamment.

On comprend alors la nécessité d'un matériel performant qui diminue le temps de nébulisation. L'ensemble de la prise en charge est contraignante, jusqu'à plus d'une heure par jour pour l'ensemble de l'administration des médicaments et traitements inhalés, avec comme conséquence de faibles adhérence et compliance thérapeutiques.

Un autre élément au centre de l'efficacité du traitement par nébulisation est la déposition des particules. Celle-ci varie selon le type des nébuliseurs (partie précédente) mais aussi en fonction d'autres facteurs comme la taille des particules ou encore la vitesse du flux inspiratoire (voir illustration 5 et tableau 2).

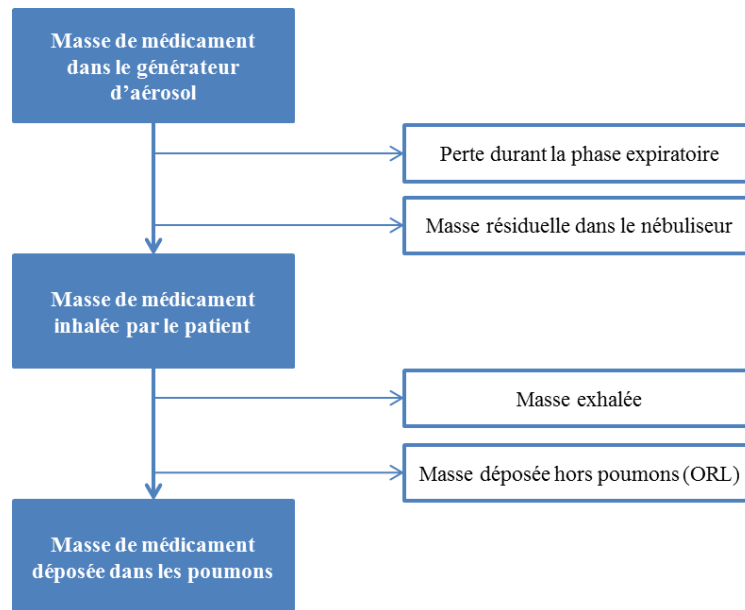
Illustration 5 et tableau 2 : Niveaux, mécanismes de déposition et tailles des particules actives lors de la nébulisation

Cibles	Mécanismes	Tailles des particules
Nasopharynx	Impaction Si flux inspiratoire rapide → Inspiration buccale lente	> 8 μm Grosses particules
Trachée	Sédimentation Déposition poids des particules. Inspiration lente et prolongée	5 – 8 μm
Bronches		2 – 5 μm
Bonchioles		
Conduit alvéolaire	Diffusion → Pause télé inspiratoire + Expiration lente	< 2 μm Particules fines
Alvéoles		



Tiré de « xpair » (2012) et de Boe et al. (2001)

Schéma 2 : Synthèse de la déposition du principe actif lors de la nébulisation



Tiré de Reyhler et al. (2007)

b) Mucolytiques

Plusieurs sortes de médicaments peuvent être administrées par nébulisation dans le traitement de la mucoviscidose. Ainsi, il n'est pas rare que le patient reçoive des antibiotiques, des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des corticoïdes ou encore des mucolytiques.

Ces derniers modifient les propriétés rhéologiques du mucus : ils agissent sur la viscosité en diminuant la résistance à l'écoulement, et brisent l'adhésivité des sécrétions aux parois bronchiques. De plus, les mucolytiques facilitent la progression et le déplacement du mucus en augmentant leur filance et l'élasticité (Antonello, 2011). Les mucolytiques diminuent donc la résistance des voies aériennes et favorisent l'expectoration des sécrétions bronchiques (Henke & Ratjen, 2007).

Parmi les différentes molécules actives présentes sur le marché, deux sont retrouvées le plus couramment chez les patients : la dornase alpha (ou alfa selon la littérature) et la solution saline hypertonique.

D'après Jones & Wallis (2010), Henke & Ratjen (2007) et Shak, Capon, Hellmiss, Marsters, & Baker (1990) :

La molécule de désoxyribonucléase I recombinante humaine (ou rhDnase, ou dornase alpha) est produite par génie génétique à partir d'une enzyme naturellement présente chez l'Homme. Chez les patients souffrant de mucoviscidose, l'accumulation dans les voies respiratoires des sécrétions purulentes et visqueuses favorise les exacerbations infectieuses. Ce mucus contient de fortes concentrations d'ADN extracellulaire issues des leucocytes altérés à cause de l'infection. L'enzyme clive cet ADN extracellulaire et réduit ainsi la viscosité du mucus. Quelques effets indésirables ont été décrits comme une raucité de la voix et d'occasionnelles éruptions cutanées, mais généralement la tolérance de cette molécule est très bonne. Son effet atteint un pic 30 minutes après inhalation mais l'enzyme reste active plusieurs heures après.

Cette molécule est commercialisée sous le nom de Pulmozyme®. C'est un traitement coûteux (environ 45 CHF la dose de 2,5 mg de principe actif dans une ampoule de 2,5 ml de solution incolore, Compendium Pulmozyme® (Compendium, 2012)) qui nécessite d'être conservé dans un réfrigérateur à l'abri de la lumière.

Pour une meilleure efficacité, il est recommandé de prendre ce médicament sur le long terme. L'administration s'effectue une fois par jour. Dans le nébuliseur, la solution de rhDNase ne doit pas être mélangée à un autre produit pour éviter de dénaturer les molécules. De même, un nébuliseur de type ultrasonique risque d'élever la température du contenu et de modifier la structure de l'enzyme. Il est recommandé d'utiliser un nébuliseur pneumatique avec compresseur (Jones & Wallis, 2010) ou à tamis vibrant (Nicod & Lahzami, 2011).

D'après Henke & Ratjen (2007), Wark & McDonald (2010) et Nicod & Lahzami (2011) :

La solution saline hypertonique est une solution d'eau et de sel à forte concentration (7 % de sel, environ deux fois plus que l'eau de mer ; d'autres concentrations peuvent être utilisées). C'est comme un agent hydratant pour le mucus. En effet, cette solution va briser les ponts des protéines liant le gel du mucus et va puiser son eau pour le fluidifier (Mark R Elkins et al., 2006a). Le sel stimulera également la couche périciliaire pour la sortie d'eau. Mais l'action de la solution saline

hypertonique n'est efficace qu'à court terme car l'épithélium restaure rapidement l'équilibre du sel. Bye & Elkins (2007) ont montré un effet maximal de la solution saline hypertonique 15 minutes après inhalation. Pour ce muco-agent, les effets indésirables sont plus fréquents comme la toux et le bronchospasme. Un test de tolérance doit être effectué avant la prescription. L'administration est habituellement effectuée deux fois par jour par un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant. L'administration d'un bronchodilatateur avant la nébulisation permet une réduction de l'incidence de bronchospasme.

Pour conclure, ces traitements par nébulisation sont efficaces pour les patients atteints de la mucoviscidose, mais nécessitent leur parfaite compliance et adhérence car la nébulisation prend du temps, environ 20 à 30 minutes par jour ou parfois jusqu'à deux fois par jour, et demande aussi un entretien rigoureux.

La chronologie de la nébulisation par rapport aux séances de physiothérapie reste sujette à discussion. En pratique, ce séquentiel pose souvent un problème d'organisation, de compliance et d'adhérence, selon la vie des patients et les horaires du physiothérapeute (Boe et al., 2001).

5. Outils de mesure

Notre premier objectif est d'évaluer l'impact du séquentiel « nébulisation - désencombrement » sur la fonction pulmonaire du patient atteint de mucoviscidose. Pour cela, nous avons choisi comme outcome primaire le volume expiratoire maximal seconde (VEMS ou FEV1 en anglais). Ce paramètre a l'avantage de mesurer autant l'obstruction que l'efficacité du traitement (R. L. Dentice, Elkins, & Bye, 2012).

Parallèlement, nous avons sélectionné comme outcome secondaire le flux expiratoire forcé de 25 à 75 % de la CVF (FEF25-75) car il apporte un complément d'information ajouté au VEMS. Ce dernier donne une image très globale de l'obstruction alors que le FEF25-75 s'intéresse aux voies aériennes distales (Lianne J van der Giessen, de Jongste, Gosselink, Hop, & Tiddens, 2007). Une diminution de ce paramètre peut alors représenter un encombrement de ces structures ou alors une obstruction dynamique due au caractère « forcé » de cette mesure (bronchoconstriction) (Antonello & Delplanque, 2011).

Enfin, nous avons choisi un dernier outcome : la qualité de vie (QdV). Nous ne la retrouvons que dans deux de nos quatre articles mais c'est un véritable choix de notre part. Le VEMS et FEF25-75 nous donnant des informations purement somatiques, nous avons voulu avoir un autre point de vue en plaçant le ressenti et le vécu du patient au centre de notre attention. Cet outcome apparaît dans nos articles sous la forme de deux échelles différentes : « the adult Australian Cystic Fibrosis Quality of Life (CFQOL) questionnaire » et « the Quality of Well-Being Scale (QWB) ». Cependant, nous n'avons pas retenu cette dernière car elle est non spécifique à la mucoviscidose ; de plus, l'interprétation du score obtenu ne nous a pas semblé pertinente : quantification entre 0 et 1 peu parlante et résultats négatifs décrivant un état « pire que la mort » qui nous paraît discutable.

D'après Yohannes, Willgoss, Fatoye, Dip, & Webb (2012) :

Le questionnaire CF-QOL est auto-administré. Il se compose de 52 éléments dans 9 domaines: fonction physique, fonction sociale, traitement, symptômes pulmonaires, domaine émotionnel, inquiétudes pour l'avenir, relations interpersonnelles, image corporelle et futur/carrière. Chaque domaine est réparti en niveaux sur une

échelle de Likert de 6 points (1-6), et est noté sur 100, avec un score plus élevé de chaque domaine qui reflète une meilleure qualité de vie. La note finale du questionnaire est comprise entre 0 et 100, 0 étant le moins bon score et 100 le meilleur. Le CF-QOL est un outil de mesure validé spécifiquement chez les adultes et les adolescents atteints de mucoviscidose.

Une description du questionnaire CF-QOL est présentée en annexe I.

III. PROBLEMATIQUE

1. Intérêts de la question de recherche

Comme précédemment abordé, les physiothérapeutes sont les acteurs principaux de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. En tant que futures professionnelles dans le domaine, nous allons être confrontées aux questions des patients concernant la nébulisation de mucolytiques. Fitzgerald, Hilton, Jepson, & Smith (2005) indiquent que les patients ont tendance à varier le moment de leur traitement par inhalation par rapport à leur(s) séance(s) de désencombrement, même s'il est d'usage dans la pratique de réaliser la nébulisation avant. Il subsiste chez eux des interrogations quant à l'impact de ces variations sur l'efficacité du traitement, s'il est préférable de réaliser la nébulisation avant ou après le désencombrement.

L'aérosolthérapie est une des techniques les plus utilisées : elle est présente chez 74,8 % de l'ensemble des patients et plus de 80 % des patients âgés de 10 à 30 ans. En Australie, la rhDNase est utilisée par 22,1 % des enfants entre 5 et 18 ans (Fitzgerald et al., 2005). Ces traitements conditionnent la fonction respiratoire, la qualité et l'espérance de vie de ces patients car il n'existe à ce jour aucun remède et la première cause de décès est attribuée à la détérioration du système pulmonaire. Ils nécessitent alors une efficacité sans faille (Reychler et al., 2007, p.157).

S'ajoute à ces raisons médicales un souci économique omniprésent aujourd'hui. Les traitements concernés ont un prix élevé (Boutrelle, Vallier, Gaspari, Pépin, & Weill, 2007) et les assurances ont pour objectif de réduire les coûts inutiles, d'où notre recherche d'optimisation du traitement. De plus, en raison de la quantité de temps investi au quotidien par les patients et leur famille, nous nous devons de les conseiller au mieux dans leur prise en charge.

2. Question de recherche

La nébulisation réalisée après le désencombrement lors de la séance de physiothérapie est-elle plus efficace sur le VEMS, le FEF25-75 et la qualité de vie du patient atteint de la mucoviscidose, comparée à la nébulisation avant ?

3. Hypothèses

Nos réflexions sont issues du raisonnement clinique ainsi que de la théorie explorée précédemment. Ainsi, nous énonçons deux hypothèses et arguments qui seront destinés à être travaillés, étudiés puis discutés dans notre revue.

Réaliser la nébulisation de mucolytiques avant la séance de physiothérapie respiratoire permettrait le dépôt de molécules actives dans l'arbre bronchique proximal et agirait sur les propriétés rhéologiques du mucus, comme le liquéfier, facilitant ainsi le désencombrement.

En revanche, il pourrait être également judicieux de faire la nébulisation après la séance de désencombrement ce qui amènerait plus de molécules actives dans l'arbre bronchique profond. La perméabilité des voies aériennes périphériques serait alors augmentée.

IV. METHODE

Dans ce chapitre, nous détaillerons la démarche méthodologique qui a été choisie pour répondre spécifiquement à notre question de recherche.

1. Stratégie de recherche

a) Critères d'inclusion et d'exclusion de la revue

Pour cette revue de type quantitatif, nous avons choisi les critères de sélection suivants :

Critères d'inclusion

- Etudes de type : quantitatif ;
- Thème des études : mucoviscidose (fibrose kystique) ;
- Population : sujets adultes et enfants ;
- Thérapies : physiothérapie, nébulisation ;
- Types de mucolytiques : solution saline hypertonique et dornase alpha ;
- Études répondant à notre question de recherche.

Critères d'exclusion

- Etudes rédigées dans une autre langue que l'anglais, le français et l'espagnol (seules langues que nous maîtrisons suffisamment) ;
- Etudes de type qualitatif ;
- Autres domaines professionnels que la physiothérapie ;
- Autres types de mucolytiques.

Dans le tableau 3 ci-après, nous avons rédigé les PICO de chaque article comme critères de sélection.

P	Population	Patients atteints de mucoviscidose. <i>Pas de limite d'âge car peu de sources pour chaque catégorie enfants / adultes.</i>
I	Intervention	Nébulisation (de solution saline hypertonique et/ou de dornase alpha) et séquentiel (avant) par rapport à la séance de physiothérapie respiratoire
C	Intervention de comparaison	Nébulisation (de solution saline hypertonique et/ou de dornase alpha) et séquentiel (pendant/après) par rapport à la séance de physiothérapie respiratoire
O	Outcomes	Fonction respiratoire (VEMS et FEF25-75) / Qualité de vie

b) Bases de données de la littérature publiée

Les bases de données générales telles que Medline (via Pubmed), PEDro, CINAHL, The Cochrane Library, Refdoc et Kinédoc ont été privilégiées et consultées.

c) Recherche manuelle et autres

Afin d'éviter l'omission d'autres publications absentes des bases de données électroniques nous avons consulté et sélectionné les bibliographies des articles trouvés puis nous avons recherché ces publications sur le moteur de recherche Google Scholar. Dans le même but, nous avons parfois suivi les suggestions faites par Pubmed par exemple.

d) Stratégie de recherche des études primaires

Les recherches ont été effectuées du 9 avril au 28 mai 2012, puis nous avons fait des mises à jour régulières jusqu'au 30 novembre 2012 sur les bases de données suivantes : Medline, PEDro, CINAHL, The Cochrane Library, Refdoc et Kinédoc.

Nous avons réalisé ces recherches de manière indépendante et avec la même rigueur. La consultation s'est faite au centre informatique de la Haute Ecole de Santé à Genève, au site de la Rue des Caroubiers, ainsi qu'à la bibliothèque du Centre Médical Universitaire de Genève afin d'avoir accès directement aux articles en version intégrale.

Le moteur de recherche Google Scholar a été utilisé pour obtenir les articles en texte intégral.

Afin d'orienter avec précision notre recherche, nous avons utilisé des combinaisons de mots clés et des opérateurs booléens. A l'aide de HONselect, les mots clés ont été identifiés en termes Mesh. "Cystic Fibrosis" a été associé aux méthodes de traitement "Physical Therapy Modalities", "Rehabilitation", "Nebulizers and Vaporizers", "DNASE1 protein, human" [Supplementary Concept], et "Saline Solution, Hypertonic". Ces combinaisons ne donnant aucun résultat sur PEDro, des mots clés plus simples ont été retenus tels que "Cystic Fibrosis", "Dornase" et "Saline". De même sur The Cochrane Library où nous avons utilisé "Cystic Fibrosis", "Dornase", "Saline solution" et "Physical therapy modalities". Refdoc a été choisi comme base de donnée de la littérature francophone, ici les mots clés étaient "Physiothérapie" et "Dornase". Les recherches faites sur Kinédoc n'ont donné aucun résultat pour notre sujet. Certaines combinaisons booléennes proposaient les mêmes articles, ainsi nous avons retenu uniquement les plus pertinentes en nombre de résultats.

Tableau 4 : Combinaisons booléennes selon les bases de données utilisées

Bases de données	Combinaisons booléennes et mots clés
Pubmed	(((((("Rehabilitation"[Mesh]) OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh]) OR "Nebulizers and Vaporizers"[Mesh]) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND "Saline Solution, Hypertonic"[Mesh]) OR "DNASE1 protein, human" [Supplementary Concept])
PEDro	Cystic fibrosis ; dornase Cystic fibrosis ; saline
CINAHL	"cystic fibrosis" AND "physiotherapy" AND ("saline solution, hypertonic" OR "dornase") ; "cystic fibrosis" AND "physical therapy" AND ("saline solution, hypertonic" OR "dornase")
Cochrane Library	"cystic fibrosis and dornase or saline solution and physical therapy modalities"
Refdoc	"physiothérapie dornase"
Kinédoc	"dornase"

Nous avons utilisé les limites suivantes : publié dans les dix dernières années, humains, et études randomisées contrôlées, anglais, français, espagnol. La limite « publié dans les dix dernières années » a été choisie car nous avons remarqué que le thème que nous voulons travailler est encore peu traité, ainsi nous élargissons la recherche avec des ressources qui restent néanmoins récentes.

Afin d'avoir la possibilité d'enrichir notre bibliographie, nous nous sommes inscrites aux « alertes » par mail sur les bases de données déjà citées.

2. Modalités d'évaluation de la qualité des articles

Pour l'évaluation de la qualité de nos articles, nous avons choisi d'utiliser l'échelle PEDro. C'est un outil validé (Maher, Sherrington, Herbert, Moseley, & Elkins, 2003) et (de Morton, 2009) qui se prête bien à l'évaluation d'essais randomisés contrôlés mais aussi études croisées, designs que nous avons sélectionnés. Cette échelle est composée de onze items mais le site et nous-mêmes avons choisi de donner des notes sur dix représentant la validité interne de l'essai et n'incluant donc pas le dernier critère traitant plutôt de la validité externe. En effet, cet item concerne la présence de critères d'éligibilité et permet plus une généralisation qu'une critique de la validité interne.

Concrètement, pour évaluer au mieux la qualité ainsi que le risque de biais pour chacun de nos articles, nous avons choisi la méthode suivante selon les recommandations dans le Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins, Altman, & Sterne, 2011) : donner une note à chacun de nos articles indépendamment l'une de l'autre, sans aucune concertation, puis mettre en commun nos résultats afin de les comparer, et si divergence, discuter afin d'arriver à un consensus en nous aidant également de la note qu'a donnée le site PEDro aux articles concernés.

La PEDro Scale est présentée en annexe II.

3. Modalités d'extraction et de traitement des données

Afin de faire ressortir les informations principales des études et pour répondre au mieux à notre question de recherche, nous avons élaboré ensemble des tableaux contenant les points clés à extraire. Tout d'abord un premier assez général pour avoir une vue d'ensemble (annexe III) puis un beaucoup plus complet, qui nous a beaucoup aidé dans nos parties résultats et discussion (annexe IV). Nos tableaux d'extraction des données étant les mêmes dans leur structure, nous les avons tout simplement comparés pour analyser les résultats. Pour présenter ces derniers, nous avons choisi de faire une description narrative.

V. RESULTATS

1. Résultats de la recherche

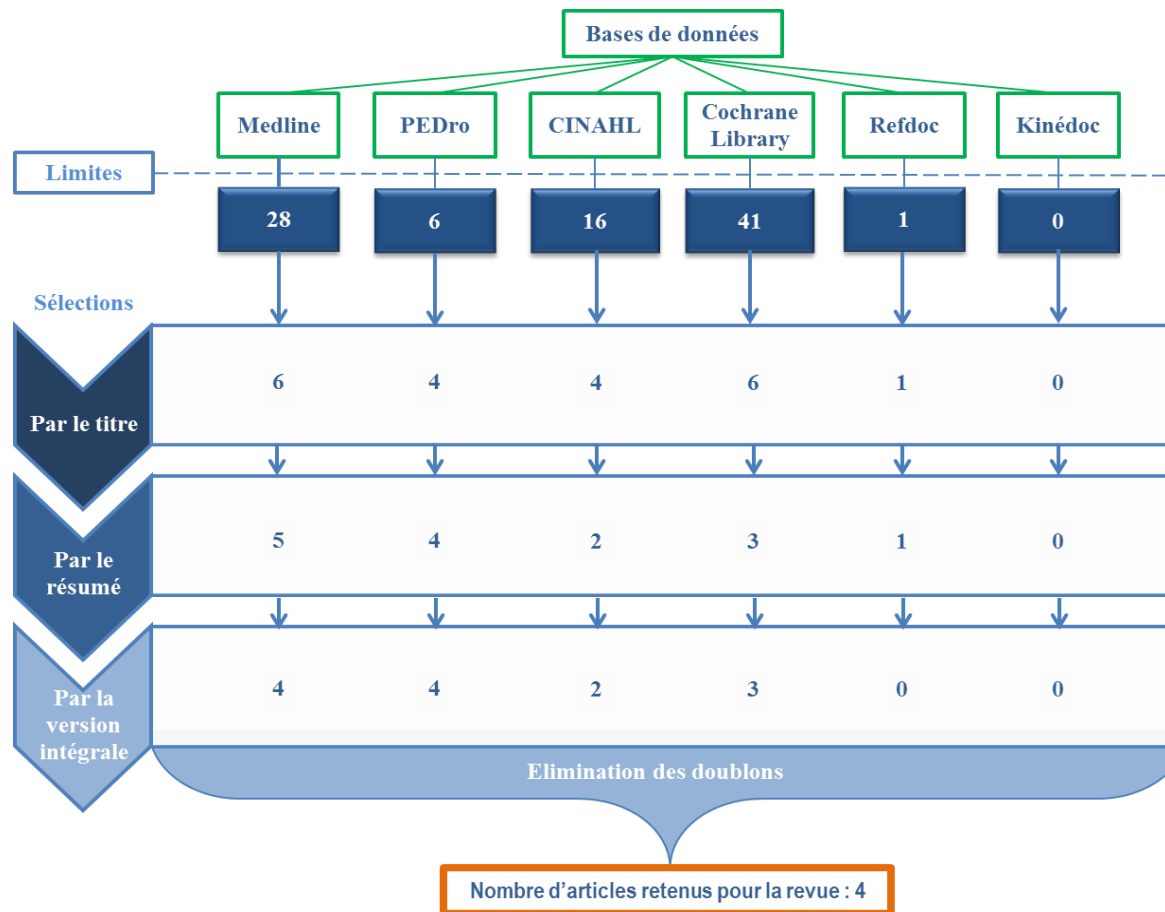
Les études sélectionnées ont été incluses dans notre revue car elles contenaient au moins un des critères d'inclusion. En revanche, les études qui ont été exclues ne répondaient à aucun critère, ou alors leurs outils et/ou interventions n'étaient pas comparables.

Après le nombre total d'articles trouvés, une première sélection par le titre a été faite. A la suite de notre accord, nous avons sélectionné les articles restants d'après leur résumé, que nous avons chacune considéré indépendamment, puis d'après la lecture intégrale de leur contenu et de l'élimination des doublons.

Au terme de la sélection par la lecture intégrale, il s'est avéré que les articles trouvés sur Medline, PEDro, CINAHL et Cochrane étaient les mêmes : Fitzgerald et al. (2005), Bishop, Erskine, & Middleton (2011), R. L. Dentice et al. (2012) et Lianne J van der Giessen et al. (2007).

2. Arbre décisionnel

Schéma 3 : Résultat du processus de sélection des articles



3. Résultat de l'évaluation de la qualité des articles

Comme indiqué dans le paragraphe Méthodologie, nous avons évalué la qualité des articles sélectionnés avec l'échelle PEDro dont voici le tableau résumé :

Tableau 5 : Evaluation de la qualité des articles avec la PEDro Scale

	Fitzgerald & Al	Bishop & Al	Dentice & Al	V. Giessen & Al
1 – Critères d'éligibilité	✓	✓	✓	✓
2 – Répartition aléatoire	✓	✓	✓	✓
3 – Assignment secrète	✓	✓	✓	✗
4 – Similarités des groupes	✗	✓	✓	✓
5 – Aveuglement sujets	✓	✓	✗	Double aveugle pas de précision ✓ ✓ ✗
6 – Aveuglement thérapeutes	✗	✓	✗	
7 – Aveuglement évaluateurs	✓	✓	✓	
8 – Mesures pour >85 % des sujets	✓	✓	✓	✓
9 – Intention de traiter	✓	✓	✓	✗
10 – Résultats statistiques	✓	✓	✓	✓
11 – Estimation effet et variabilité	✓	✓	✓	✓
Pedro Scale	8/10	10/10	8/10	Non évalué
Consensus	8/10	10/10	8/10	7/10

✓ : Critère présent dans l'étude ✗ : Critère absent de l'étude

4. Résultats des études et comparaison

Dans cette partie, nous présentons les résultats des études sélectionnées :

- En décrivant tout d'abord leurs caractéristiques comme les designs, les échantillons de la population et les outcomes qui sont communs avec ceux de notre revue ;
- Puis, en résumant les interventions des études sous la forme de schémas que nous avons intégrés dans un tableau avec les résultats pour en faciliter la lecture.

a) Description

Populations

Nous avons pu étudier quatre études avec un total de 144 participants pour notre revue de la littérature : 52 enfants et adolescents chez Fitzgerald et al. (2005), 17 adultes pour Bishop et al. (2011), 50 adultes pour R. L. Dentice et al. (2012) et enfin 25 enfants et adolescents chez Lianne J van der Giessen et al. (2007).

Les âges et sexes masculin / féminin sont résumés dans la partie « Résumés des résultats ».

Outcomes

Les quatre études ont utilisé le VEMS (FEV1) dans leurs outcomes. Deux d'entre elles ont employé le FEF25-75 (Fitzgerald et al., 2005) et (Lianne J van der Giessen et al., 2007). Et enfin, une s'est servie de la qualité de vie (QdV) via le questionnaire CF-QOL (Bishop et al., 2011).

D'autres outcomes ont été appliqués aux différentes études comme la CVF, la saturation en oxygène ou encore le MEF25... Cependant, nous n'avons pas étudié ces outils, nous avons ciblé ceux qui concordaient avec les outcomes de notre revue.

Interventions

Trois des études sélectionnées ont des interventions semblables.

Ainsi, dans Fitzgerald et al. (2005) et Lianne J van der Giessen et al. (2007) lors de la première période, le groupe 1 reçoit une ampoule de dornase alpha à inhaler 30 minutes avant l'ACT puis une ampoule de placebo à inhaler après (30 minutes après pour Fitzgerald et al. (2005) et directement après pour Lianne J van der Giessen et al. (2007)). Le groupe 2 reçoit, quant à lui, une ampoule de placebo à inhaler 30 minutes avant l'ACT puis une ampoule de dornase alpha à inhaler après (idem, 30 minutes après pour Fitzgerald et al. (2005) et immédiatement après pour Lianne J van der Giessen et al. (2007)). Pour la deuxième période les séquences des interventions sont inversées.

On note cependant que Fitzgerald et al. (2005) imposent deux semaines de « wash out » entre les deux périodes où les participants éliminent les molécules actives de leur corps. Pour Bishop et al. (2011), c'est le même principe sauf que, pendant la première période, le groupe 1 reçoit une ampoule de placebo à inhaler avant l'ACT puis une ampoule de dornase alpha à inhaler après et le groupe 2 reçoit quant à lui, une ampoule de dornase alpha à inhaler avant l'ACT puis une ampoule de placebo à inhaler après. Ensuite, les séquences pour les groupes sont inversées pour la dernière période.

L'étude de R. L. Dentice et al. (2012) compare l'échantillon sur trois jours de mesures puis sur un suivi d'un an. Si certains patients doivent être hospitalisés durant cette année, ils repassent alors les trois jours de mesures pour l'étude. Les participants ont été randomisés pour recevoir trois timings d'inhalation différents par rapport à l'ACT, un pour chacun des trois jours de l'étude à faire trois fois par jour.

Résultats

Fitzgerald et al. (2005) n'ont pas trouvé de différence statistique significative dans leurs groupes et ce pour les deux outcomes FEV1 et FEF25-75. Cependant, les auteurs constatent une différence statistique significative pour certains de leurs patients colonisés par *Pseudomonas Aeruginosa* pour le séquentiel « inhalation de la dornase après la séance de désencombrement » ($p = 0.034$ (95 % CI : 0.01–0.23)).

Il n'y a pas de différence significative pour le FEV1 ni pour la QdV (CF-QOL) dans l'étude de Bishop et al. (2011) mais la QdV s'est améliorée tout au long de l'intervention. Pas de p-valeur fournie.

R. L. Dentice et al. (2012) n'ont pas trouvé de différence significative dans le changement de FEV1. Pas de p-valeur fournie ici non plus.

Et enfin, il n'y a pas de différence significative trouvée chez Lianne J van der Giessen et al. (2007) pour leur intervention : après 2 semaines pour le VEMS $p = 0.18$ et le FEF25-75 $p = 0.84$; et après 3 semaines d'intervention, pour le VEMS $p = 0.58$ et le FEF25-75 $p = 0.07$.

b) Résumés

Les trois pages suivantes résument sous la forme de tableaux les résultats précédemment énoncés.

Tableau 6 : Présentation des caractéristiques des quatre études

Fitzgerald et al. (2005 / Australie)

- **RCT**
- **Population**
52 enfants et adolescents randomisés : 25 ♂ (48%) et 27 ♀ (52%)
Agés de 5 à 18 ans ; moyenne d'âge : 10,7 ans (SD : 3,2)
Dans le groupe 2 : 2 abandons n = 24 à la fin de l'étude
- **Outcomes**
VEMS (%pred) ; FEF 25-75%

Bishop et al. (2011 / Australie)

- **Essai randomisé croisé**
- **Population**
17 adultes randomisés : 9 ♂ (53%) et 8 ♀ (47%)
Moyenne d'âge : 25 ans (SD : 11)
Pas d'abandon
- **Outcomes**
VEMS (%pred) ; QdV (CF-QOL)

Dentice et al. (2012 / Australie)

- **Essai randomisé croisé**
- **Population**
50 adultes randomisés : 22 ♂ (44%) et 28 ♀ (56%)
Moyenne d'âge : 31 ans (SD : 10)
14 patients re-hospitalisés mais tous ont terminé l'étude ; n = 50
- **Outcomes**
VEMS (%pred)

Giessen et al. (2007 / Pays-Bas)

- **Essai randomisé croisé**
- **Population**
25 enfants et adolescents randomisés : 13 ♂ (52%) et 11 ♀ (48%)
Agés de 7 à 19 ans ; moyenne d'âge : 12 ans
Dans le groupe 1 : 1 abandon n = 11 à la fin de l'étude
- **Outcomes**
VEMS (%pred) ; FEF 25-75%

Tableau 7 : Présentation des résultats des études de Fitzgerald et al. (2005) et Bishop et al. (2011)

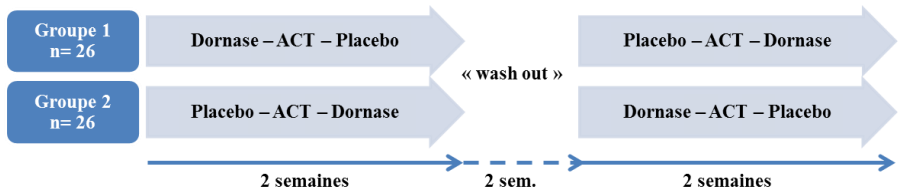
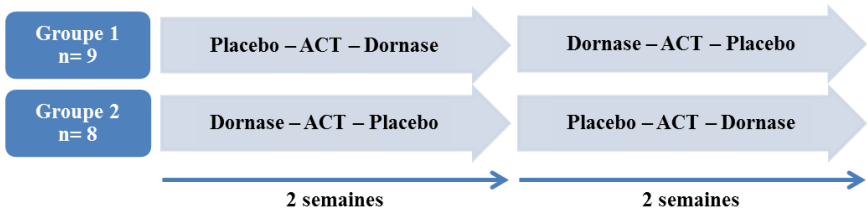
Interventions des études	Outcomes	Résultats
<p>Fitzgerald et al. (schéma 4)</p>  <p>Mesures à J0, à 2 puis 4 et enfin 6 semaines.</p>	VEMS (%pred)	Pas de différence statistique significative $p = 0.52$ (95 % intervalle de confiance (CI) : 0.05–0.10)
	VEMS (%pred) <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	Effet significatif quand dornase inhalée après ACT $p = 0.034$ (95 % CI : 0.01–0.23)
	FEF 25-75 %	Pas de différence statistiquement significative. Pas de p-valeur fournie.
<p>Bishop et al. (schéma 5)</p>  <p>Mesures à J1, J14 puis à J15 et à J28.</p>	VEMS (%pred)	Pas de différence statistique significative. MD 0.04 L (95 % CI : 0,14–0,23) Pas de p-valeur fournie.
	QdV	Pas de différence statistique significative. Pas de p-valeur fournie. Amélioration pendant l'étude quel que soit le timing

Tableau 8 : Présentation des résultats des études de R. L. Dentice et al. (2012) et Lianne J van der Giessen et al. (2007)

Interventions des études	Outcomes	Résultats
<p>Dentice et al. (schéma 6)</p> <p>Mesures avant le 2^{ème} traitement du jour, avant la séance d'inhalation/ACT et ensuite 2 heures après cette première mesure. Les deltas sont calculés entre ces mesures.</p>	VEMS (%pred)	<p>Pas de différence statistique significative.</p> <p>Pas de p-valeur fournie.</p>
<p>Giessen et al. (schéma 7)</p> <p>Mesures à J0, à la fin de la 2^{ème} puis de la 3^{ème} semaine, puis à la fin de la 2^{ème}, 3^{ème} et dernière semaine.</p>	<p>VEMS (%pred)</p> <p>FEF 25-75 %</p>	<p>Pas de différence statistique significative</p> <p>Après 2 semaines : $p = 0.18$</p> <p>Après 3 semaines : $p = 0.58$</p> <p>Pas de différence statistique significative</p> <p>Après 2 semaines : $p = 0.84$</p> <p>Après 3 semaines : $p = 0.07$</p>

VI. DISCUSSION

1. Interprétation des résultats et confrontation à la littérature

Résumé des résultats

Les quatre études analysées ont toutes montré qu'il n'y avait pas d'effet statistique significatif sur aucun des outcomes sélectionnés (FEV1, FEF25-75% et QdV) quant au séquentiel de l'inhalation de mucolytiques avant ou après la séance de physiothérapie respiratoire. Les hypothèses de travail ne sont ni corroborées ni infirmées. Plusieurs possibilités peuvent expliquer ces résultats.

Interprétations

Diverses raisons peuvent expliquer l'absence de résultats significatifs pour le séquentiel nébulisation après séance de désencombrement. Le dépôt des molécules dans l'arbre bronchique pourrait être perturbé par une broncho constriction temporaire après la séance de désencombrement (Zapletal, Stefanová, Horák, Vávrová, & Samánek, 1983). Ce spasme diminuerait le diamètre des bronches centrales, par ailleurs dégagées, mais réduirait également la déposition des particules actives des mucolytiques dans l'arbre bronchique plus profond. Ainsi, les effets sur les propriétés rhéologiques du mucus sont limités et par conséquent restreignent les changements sur les outcomes des études.

L'utilisation d'un bronchodilatateur avant la nébulisation des mucolytiques et des antibiotiques serait conseillée (Mark R Elkins et al., 2006) et (Heijerman, Westerman, Conway, & Touw, 2009) mais les preuves scientifiques manquent pour déterminer le bénéfice de l'utilisation régulière de bronchodilatateurs avant les séances de physiothérapie respiratoire, ce qui serait une piste pour une future recherche. Effectivement, il existe beaucoup de littérature sur la variété et l'efficacité des techniques de désencombrement utilisées par les physiothérapeutes ainsi que sur les bénéfices des bronchodilatateurs, mais aucune ne traite de ce sujet.

En ce qui concerne le séquentiel nébulisation avant séance de désencombrement, ici aussi, plusieurs arguments viennent expliquer l'absence de résultat. Les bronches, surtout celles qui sont proximales, ne sont pas dégagées si la nébulisation de mucolytiques est réalisée avant la séance de désencombrement. Les particules inhalées rencontrent alors très vite les obstacles de l'obstruction par l'épais mucus et se déposent en proximal de manière plus importante et non uniforme (Kim & Kang, 1997) et (Darquenne, 2012). Les propriétés rhéologiques du mucus ne sont donc pas modifiées de manière efficace sur une large surface car les mucolytiques n'ont pas atteint un maximum de bronches. Il a peut-être été difficile d'observer et de rapporter des changements dans les outcomes dans les études sélectionnées pour ce séquentiel.

Il est aussi probable que, pour aller en profondeur dans l'arbre bronchique, il soit nécessaire d'utiliser un nébuliseur plus performant de type à tamis vibrant. Une critique plus approfondie des types de nébuliseurs utilisés dans les études sélectionnées pour notre revue est décrite ci-après, dans le paragraphe « Limites de la qualité scientifiques de nos études ».

Dans l'étude de Fitzgerald et al. (2005), une analyse secondaire faite par les auteurs a mis en évidence un résultat statistique significatif pour le FEV1 pour les patients colonisés par *Pseudomonas Aeruginosa* (P. Ae.) lorsqu'ils ont réalisé le séquentiel nébulisation de dornase après la séance de désencombrement.

P. Ae. est une bactérie très résistante se développant dans les milieux humides, qui détériore rapidement les fonctions pulmonaires et qui est un indicateur de sévérité et de morbidité, voire même une cause de mortalité (Corey & Farewell, 1996) et (Shak et al., 1990). Dans l'échantillon de l'étude de Fitzgerald et al. (2005), les patients colonisés par P. Ae. avaient peut-être des atteintes plus sévères des fonctions pulmonaires. Il est donc possible que ces patients aient montré une plus grande variation de changements dans les outcomes, et notamment pour le FEV1.

Cependant, il faut rester prudent dans l'interprétation de ces observations car dans l'étude de Bishop et al. (2011) presque tous les patients de leur échantillon étaient colonisés par P. Ae. mais leurs résultats n'ont pas permis d'identifier un bénéfice évident pour un des timings. Plusieurs futures recherches devraient être réalisées avec uniquement un échantillon de patients colonisés par P. Ae. afin de pouvoir faire une recommandation.

Suivi

Il aurait été intéressant que nos études présentent un plus long suivi (follow-up). Effectivement, on aurait pu observer des différences en ce qui concerne l'adhérence des patients au traitement. A ce propos, aucune d'entre elles n'a indiqué quel séquentiel les patients ont finalement choisi et poursuivi sur le long terme.

Outcomes

Les résultats que nous avons obtenus n'étant ni statistiquement ni cliniquement significatifs, nous nous sommes interrogées sur les outcomes choisis pour notre revue de la littérature.

Nous avons sélectionné comme outcomes le volume maximal mesuré à la fin de la première seconde d'une expiration forcée (VEMS ou FEV1), le débit expiratoire maximal moyen réalisé au cours d'une expiration forcée (FEF25-75) et la qualité de vie (QdV). Ces outils de mesures ne sont peut-être pas assez sensibles au changement ou pas assez sensibles selon certains degrés de sévérité de la population atteinte de la mucoviscidose.

En effet, d'après Tiddens (2002) et Pellegrino et al. (2005), le FEV1 et la FVC seraient des marqueurs insensibles dans les atteintes « légères » de mucoviscidose. La maladie se caractérisant par un syndrome respiratoire mixte (obstructif et restrictif), la capacité pulmonaire et le VEMS sont réduits. Le rapport de Tiffeneau (FEV1/FVC) ajoute une information sur le degré d'obstruction bronchique. Mais ces deux paramètres de spirométrie ne sont pas suffisamment spécifiques pour évaluer cliniquement les anomalies du débit qui apparaissent souvent en fin d'expiration maximale. C'est pourquoi nous avons également choisi de travailler avec l'outil FEF25-75 qui nous apportait les renseignements sur le débit expiratoire maximal moyen au niveau de l'arbre bronchique plus profond. Cependant, dans les résultats, il n'y avait pas de différence statistique significative pour cet outcome non plus, ce qui tend à montrer que la moyenne des débits de 25 à 75 % n'est pas suffisamment sensible également.

Les auteurs précédemment cités proposent d'autres outils qui pourraient éventuellement identifier de manière plus précise un changement pour un timing nébulisation-désencombrement plus adéquat.

Ainsi, les débits expiratoires maximaux mesurés à 75, 50 et 25 % de la capacité vitale forcée (MEF75, MEF50 et MEF25%) permettraient de mieux localiser le niveau de l'obstruction bronchique.

Dans une de nos études sélectionnées pour cette revue, Lianne J van der Giessen et al. (2007), le MEF25%pred est l'outcome principal. Après trois semaines d'intervention, cette mesure était significativement plus haute pour le séquentiel de nébulisation de dornase alpha avant ($p = 0,01$). Dans le même temps, ce résultat était cohérent avec ce que ces auteurs ont relevé pour FEF25-75, bien que cela n'atteigne pas le seuil statistiquement significatif ($p = 0,07$). Ceci renforce notre position sur ce qui vient d'être traité dans ce paragraphe, à savoir que la valeur de FEF25-75 n'est pas suffisamment sensible.

Cependant, une différence de MEF25 est-elle cliniquement importante ? Le patient ressentira-t-il un changement ? Les résultats n'ont pas montré de corrélation avec la qualité de vie par exemple. Il semblerait aussi que MEF25 soit une mesure très variable chez les adultes en bonne santé (Pellegrino et al., 2005) et chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose (Cooper, Robertson, Hudson, & Phelan, 1990). Ces éléments pourraient être des pistes pour de futures recherches.

Deux de nos articles, Bishop, Erskine, & Middleton (2011) et Lianne J van der Giessen et al. (2007), ont jugé intéressant de prendre en compte la quantité de mucus expectorée. Le premier a non seulement pris en outcome les expectorations journalières mais aussi la proportion de la quantité évacuée durant la séance de désencombrement par rapport aux expectorations totales de la journée. L'autre auteur a choisi d'utiliser une échelle visuelle analogique pour que le patient évalue lui-même la viscosité et la quantité de mucus expectorée. Aucune des deux études ne trouvent de valeur significative en faveur d'un timing en prenant en compte cet outcome. Néanmoins, Bishop, Erskine, & Middleton (2011) appuient sur l'importance de cette donnée. Pour eux, le rapport « mucus expectoré durant le désencombrement par rapport à la quantité

journalière » est le reflet immédiat de l'efficacité de la séance de désencombrement. Ainsi, il encourage d'autres essais cliniques à étudier cet outcome, très peu utilisé. Il ne faut cependant pas oublier les biais possibles liés à cette mesure telle que l'hydratation ou non des sécrétions qui peut fausser le poids et volume de mucus ou encore les grandes variations entre les personnes (15 à 150 mL) (van der Schans, 2002).

Confrontation à la littérature

Nous avons trouvé deux revues de la littérature issues de Cochrane Library :

- « Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis » (R. Dentice & Elkins, 2011); et
- « Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis » (M. Elkins & Dentice, 2012)

Nous nous distinguons cependant sur plusieurs points :

Tout d'abord, les résultats de la recherche de la revue « Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis » de M. Elkins & Dentice (2012) n'ont révélé aucune littérature existante à ce sujet. Les mêmes auteurs ont alors publié leur propre étude peu de temps après : nous avons donc incluse cette dernière dans notre revue dont les recherches sont plus récentes (R. L. Dentice et al., 2012).

Ensuite, en ce qui concerne la revue « Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis » de R. Dentice & Elkins (2011), nous avons là aussi une étude plus récente. Certes, cette revue traite déjà des articles de Fitzgerald et al. (2005) et Lianne J van der Giessen et al. (2007) mais Bishop et al. (2011) n'avaient alors pas publié leurs résultats, nous l'avons incluse pour l'étudier.

L'originalité et la pertinence de notre revue résident dans le fait que nous prenons en compte deux types de mucolytiques pour répondre à notre question de recherche. Il s'avère que les résultats de notre revue sont cohérents avec ceux conclus dans « Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis ». Cependant, notre travail nous permet de prendre du recul, a un plus grand échantillon (144 participants) et appuie le fait que le séquentiel le plus juste doit être adapté au cas par cas pour les patients atteints de mucoviscidose.

2. Limites de la qualité scientifique de nos études

Qualité des nébuliseurs

Dans les études de Bishop et al. (2011), R. L. Dentice et al. (2012) et Lianne J van der Giessen et al. (2007) les nébuliseurs utilisés étaient des pneumatiques avec compresseurs. En revanche, Fitzgerald et al. (2005) n'indiquent pas le matériel dont leurs patients se sont servis. Cf. annexe V pour le tableau résumé des modèles et marques de nébuliseurs employés.

L'efficacité de la nébulisation dépend de la qualité du nébuliseur et de l'interface utilisées. En effet, les divers nébuliseurs qui existent sur le marché ont chacun des capacités à générer des tailles de molécules variées, sont plus ou moins faciles d'utilisation et nécessitent des temps d'administration différents.

Comme évoqué dans le cadre théorique précédemment, la performance des nébuliseurs pneumatiques dépend de l'association avec le compresseur approprié. Ici, le temps de la nébulisation peut atteindre 15, 20 voire 30 minutes, ce qui peut jouer un rôle majeur dans la compliance et l'adhérence du patient.

Il aurait été intéressant que les auteurs utilisent des nébuliseurs de types à tamis vibrant qui révolutionnent ces dernières années la prise en charge. En effet, ils réduisent de plus de la moitié le temps de délivrance du produit administré par rapport à une nébulisation réalisée avec un appareil pneumatique. Par exemple, 3 minutes suffisent pour nébuliser 2,5 ml de Pulmozyme® avec le dispositif eFlow®. Et d'autre part, ils sont davantage performants que les pneumatiques pour déposer une plus grande quantité de substances dans les poumons ((Coates et al., 2011), (Scherer et al., 2011), (Naehrig et al., 2011)). Si de tels nébuliseurs avaient été utilisés, plus de mucolytiques auraient été déposés dans l'arbre bronchique. Alors, il aurait peut-être été possible d'observer des changements significatifs dans les outcomes et une séquence nébulisation – désencombrement adéquate aurait pu être mise en évidence.

Techniques de désencombrement

Les techniques de désencombrement utilisées dans chaque étude manquent parfois de description comme dans l'essai de Fitzgerald et al. (2005), et varient beaucoup selon les articles mais aussi au sein d'une même étude entre les patients. Cf. annexe VI pour le tableau résumé des différentes techniques réalisées. S'ajoute à cela le fait que les sujets ne sont pas toujours supervisés durant leur traitement ; ainsi, nous ne savons pas si les techniques sont correctement réalisées. Nous n'avons pas non plus d'indication sur la position utilisée pour le traitement ou encore la durée réelle de celui-ci. Les éléments précédents sont des sources potentielles de biais.

Durée des essais

Les études que nous avons sélectionnées pour notre revue étaient de courte durée avec des interventions allant de trois jours à deux fois deux ou deux fois trois semaines. Eisenberg et al. (1997) ont montré que les fonctions pulmonaires se sont améliorées au cours d'une période de quatorze jours d'intervention sous dornase alpha. Fitzgerald et al. (2005) et Bishop et al. (2011) se servent de cette référence pour expliquer le choix de la durée des interventions sur deux fois deux semaines.

Fitzgerald et al. (2005) ont utilisé une période de « wash out », c'est-à-dire un intervalle de temps pendant lequel il n'y a pas d'administration de dornase pour que l'organisme élimine entièrement le produit. Cependant, Lianne J van der Giessen et al. (2007) ont décidé qu'il ne serait pas éthique de suspendre pendant cette période le traitement pour leurs patients. Ils s'appuient sur les mêmes références pour argumenter le choix des deux fois trois semaines d'intervention et expliquer qu'ils considéraient que la période de « wash out » était alors intégrée dedans ((Eisenberg et al., 1997) (Ramsey et al., 1993) (Shah et al., 1995) et (McCoy, Hamilton, & Johnson, 1996)). Quant à Bishop et al. (2011), ils ont décidé qu'il n'y avait pas besoin de « wash out » car leurs groupes à la fin de la première période étaient similaires. En revanche, R. L. Dentice et al. (2012) ont réalisé leurs interventions sur trois jours, sans justifier leur choix.

Ainsi, la diversité des durées de ces études pourrait constituer une des limites de notre revue, bien que leurs interventions en elles-mêmes soient comparables.

Moment des mesures et efficacité

Un autre fait est sujet à discussion : les moments des mesures par rapport aux moments des effets maximaux des mucolytiques.

En effet, dans les trois études qui utilisent la dornase comme mucolytique, Fitzgerald et al. (2005), Bishop et al. (2011) et Lianne J van der Giessen et al. (2007) ont réalisé les mesures avant et après chaque bras d'intervention (semaine 0 et semaines 2 ou 3 pour chaque période).

Pour l'étude utilisant la solution saline hypertonique (R. L. Dentice et al., 2012), les mesures étaient effectuées deux heures après nébulisation. Des recherches dans la littérature nous ont montré que des essais comme ceux de Shak et al. (1990) avaient déterminé que le pic de l'effet de la dornase était 30 minutes après inhalation et Bye & Elkins (2007) ont montré un effet maximal de la solution saline hypertonique 15 minutes après inhalation.

Cependant, il aurait été difficile de réaliser les mesures aux moments où les mucolytiques sont les plus efficaces car la séance de désencombrement était alors réalisée. Pour de futures études, il serait intéressant d'élaborer un protocole alliant mesures et physiothérapie respiratoire au moment optimal : 15 à 30 min selon les molécules.

Spécificités des études

Les recherches que nous avons effectuées ont abouti à quatre études récentes : trois avec la dornase alpha comme mucolytique et seulement une avec la solution saline hypertonique. Un plus grand nombre d'études seraient nécessaires avant de faire des

recommandations, avec si possible, un nombre équilibré d'articles entre les différents muco-agents.

De plus, le total de l'échantillon de notre revue est de 144 patients enfants, adolescents et adultes. Bien que notre choix de sélectionner des études avec jeunes et adultes soit délibéré comme indiqué dans le paragraphe « rappels physiologiques », il serait judicieux de réaliser une future revue spécifique à une tranche d'âge.

De la même façon, il serait aussi pertinent que les échantillons aient tous une atteinte pulmonaire « légère », « modérée » ou « sévère ». Un score de sévérité comme le Shwachman - Kulczycki Score devrait être indiqué dans chaque étude (Stollar, Adde, Cunha, Leone, & Rodrigues, 2011). Effectivement, dans certaines de nos études comme celle de Fitzgerald et al. (2005), les patients participant à l'essai avaient des atteintes pulmonaires de « légères » à « modérées ».

Il serait par conséquent intéressant que ce score de sévérité se généralise dans les études à venir afin de faciliter la comparaison des caractéristiques des patients et d'objectiver la qualité des résultats.

Taille des échantillons

Comme indiqué précédemment, notre revue possède un échantillon de 144 patients. Cependant, nos quatre études comprenaient des tailles d'échantillon variables entre 17 et 52.

Nous pouvons donc nous poser la question si ces tailles d'échantillons sont suffisantes pour objectiver un meilleur séquentiel nébulisation-désencombrement chez les patients atteints de la mucoviscidose.

Puissance des études

On peut s'interroger sur les capacités avec lesquelles les études sélectionnées peuvent découvrir une différence réelle.

Effectivement, la puissance peut être influencée par la taille de l'échantillon. Sur les quatre études, Fitzgerald et al. (2005) sont les seuls à avoir identifié une puissance de 99 % leur indiquant un échantillon nécessaire de 49 participants. Finalement, ils ont inclus 52 patients. R. L. Dentice et al. (2012) et Lianne J van der Giessen et al. (2007) ont utilisé une puissance de 80 % demandant respectivement 50 et 25 participants, nombre de patients inclus en définitive. Bishop et al. (2011) devaient quant à eux, inclure un minimum de 18 patients avec une puissance de 80 %. Seulement 17 ont participé à cette étude.

Des écarts-types moins larges auraient peut-être permis de mettre en évidence de plus grandes différences suite aux interventions.

Biais dans les populations

Sur les trois études avec la dornase, deux ((Fitzgerald et al., 2005) et (Bishop et al., 2011)) ont sélectionné pour leur échantillon des participants qui n'avaient jamais utilisé la dornase, l'utilisation courante étant un critère d'exclusion dans leur protocole. Alors que dans l'étude de (Lianne J van der Giessen et al., 2007) les auteurs ont inclus des patients déjà sous traitement de dornase une fois par jour.

Or, d'après Ramsey et al. (1993) certains patients réagissent peu lors de la mise en place du traitement de la dornase alors que d'autres peuvent réagir de façon plus marquée au tout début. Ces réponses individuelles variées auraient peut-être rendu moins similaires les groupes des études mais aucune information n'est mentionnée dans les caractéristiques ou dans les résultats.

Autre biais

Un autre biais possible parmi les études utilisant la dornase est que le distributeur de Pulmozyme[®] est l'institut Roche Products Pty Limited et que ces derniers financent partiellement ou totalement ces essais cliniques. Mais cela ne constitue pas de biais réel dans les études et pour notre revue car les objectifs ne sont pas de prouver l'efficacité du médicament, mais le meilleur timing par rapport à la physiothérapie.

3. Limites de notre revue

Biais dans le processus de revue

Nous avons couvert une large recherche mais il est possible que nous ayons omis des études. La littérature en elle-même présente un biais de publication, car de nombreuses études sans résultat ne sont pas publiées et nos résultats pourraient ainsi être surestimés (Chevalier, van Driel, & Vermeire, 2006).

Trois de nos études parmi les quatre sont australiennes, une est néerlandaise : nous pensons que les données obtenues sont tout de même assez représentatives de la population atteinte de la mucoviscidose en Suisse ou en France.

Beaucoup de sources de biais ont été éliminées par les designs et la qualité des études (notes PEDro toutes $\geq 7/10$) : cross-over, placebo, randomisation, dissimulation de la répartition et aveuglement (des participants, des thérapeutes et des évaluateurs) entre autres, ce qui renforce la qualité de notre revue.

Bien que cela soit peu probable, il pourrait y avoir des biais dans l'analyse des données. En effet, en ce qui concerne les résultats des études, deux d'entre elles ((Bishop et al., 2011) et (R. L. Dentice et al., 2012)) ne fournissent pas les p-valeurs. Elles indiquent les différences moyennes en litre et les intervalles de confiances. Idem pour Fitzgerald et al. (2005) qui ne transmettent pas la p-valeur de l'outcome secondaire FEF25-75. Nous avons considéré que si les p-valeurs du changement n'étaient pas décrites, l'amélioration de nos outils de mesure n'était pas statistiquement significative. Cette démarche a pu amener à une sous-estimation de nos résultats. Nous avons contacté ces auteurs par mail le mercredi 24 avril 2013. Un seul nous a recontactées (Bishop et al., 2011) mais sans réellement répondre à notre demande.

4. Les pistes de recherches futures

Nous allons tenter d'amener des pistes de réflexion en plus des suggestions faites dans les paragraphes précédents, pour la réalisation d'études futures.

De préférence, les recherches à venir devraient être de type randomisé contrôlé pour avoir un haut niveau de preuve.

Moment de la journée pour réaliser le séquentiel

On peut également se demander à quel moment de la journée il serait plus efficace de réaliser le séquentiel nébulisation – séance de désencombrement ?

Le « Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis » a indiqué que 51 % des patients atteints de la mucoviscidose faisaient l'inhalation de la dornase le matin, 37 % le soir et 8 % à des moments variés (ERCF, 1998).

Un seul des quatre articles de notre étude (Lianne J van der Giessen et al., 2007) explore le moment de la journée où il y aurait le plus de bénéfices à faire l'inhalation et la physiothérapie respiratoire. 21 % de leurs patients ont réalisé la nébulisation et le désencombrement le matin, 21 % l'après-midi et 58 % le soir. Cependant, il n'y a pas eu de différence statistique significative dans le MEF25 qui est leur outcome principal.

Les auteurs ont alors conclu que le moment de la réalisation du séquentiel nébulisation - désencombrement n'était pas corrélé avec le MEF25. Les mêmes auteurs ont publié un article développant uniquement la comparaison entre nébulisation seule réalisée le matin ou l'après-midi (L J van der Giessen, Gosselink, Hop, & Tiddens, 2007). Aucun résultat n'a montré une différence significative quant à la nébulisation réalisée le matin au réveil ou le soir avant le coucher.

Il aurait été intéressant d'étudier d'autres moments qu'au lever et au coucher, car plusieurs hypothèses vont à l'encontre de ces pratiques. Par exemple, réaliser l'inhalation de mucolytiques juste avant le coucher permettrait certes de laisser agir le muco-agent toute la nuit mais augmenterait la toux et diminuerait par conséquent la qualité du sommeil selon Hasani, Agnew, Pavia, Vora, & Clarke (1993).

Il serait donc pertinent que de futures recherches étudient le séquentiel nébulisation - désencombrement et différents moments de la journée comme début/milieu/fin de matinée et d'après-midi. Des liens pourraient être faits avec une variation de la quantité de mucus produite par les patients atteints de la mucoviscidose ainsi qu'avec la qualité de vie. Leurs activités et préférences rentrant bien évidemment en compte.

L'étude traitant de notre sujet avec la solution saline hypertonique comme mucolytique (R. L. Dentice et al., 2012) n'a donné aucune information concernant le moment de la journée où le séquentiel inhalation-physiothérapie respiratoire a été réalisé. Des recherches dans la littérature n'ont pas permis de mettre en évidence des publications à ce sujet, ce qui correspond aux résultats d'une revue de la littérature qui a tenté de l'aborder (M. Elkins & Dentice, 2012).

Des recherches devraient également être conduites pour déterminer si un séquentiel nébulisation - désencombrement serait plus adéquat avant une performance sportive. Les mesures de capacité aérobie (VO₂max) devraient être prises en plus des outcomes déjà mentionnés dans notre revue et ceux proposés dans le paragraphe « outcomes » de la discussion.

5. Recommandations pour la pratique

Nos recommandations sont basées sur les notions abordées dans le cadre théorique, sur les résultats de notre revue et sur la littérature scientifique qui a appuyé la discussion.

L'analyse des études ne nous permet pas de statuer sur un séquentiel nébulisation-désencombrement en particulier, dans la prise en charge de la mucoviscidose des jeunes et adultes.

Les résultats de notre revue n'ayant pas montré l'évidence d'un meilleur timing nébulisation-physiothérapie avec les outils de mesure choisis, les patients, les physiothérapeutes et les membres de l'équipe pluridisciplinaire pourraient alors choisir celui qui convient le mieux.

Cette décision pourrait être faite selon des critères subjectifs comme une préférence ou une sensation d'efficacité que le patient ressentirait soit de manière objective en proposant d'étudier au cas par cas quel séquentiel serait le plus adapté pour un patient (étude de cas unique ou N-of-1). Cette méthode permettrait ainsi d'identifier l'individualité de la réponse à un type de séquentiel. Par conséquent, la préférence du patient ou toute autre décision qui aura déterminé le séquentiel le plus juste augmentera très probablement la compliance et l'adhérence au traitement. De plus, il nous semble que le fait de placer le patient au centre de son traitement permet une participation et une motivation supplémentaire dans sa prise en charge.

Aussi, nous conseillons aux physiothérapeutes et médecins de s'adapter pour conseiller un timing. Nous les encourageons également à mieux utiliser et de façon régulière les outils de mesure objectifs leur permettant d'observer et d'évaluer les capacités du patient pour déterminer ce timing.

Enfin, nous conseillons d'utiliser un bronchodilatateur avant la nébulisation des mucolytiques et des antibiotiques, ces derniers prenant aussi place dans le séquentiel de traitement.

VII. CONCLUSION

La physiothérapie respiratoire et la nébulisation de mucolytiques sont les traitements les plus fréquemment utilisés pour mobiliser le mucus des patients atteints de la mucoviscidose.

A ce jour, notre revue systématique est la seule à comparer différents séquentiels dans la réalisation de la nébulisation de deux mucolytiques (dornase alpha et solution saline hypertonique) par rapport à la séance de physiothérapie respiratoire de désencombrement.

Pour répondre à notre question de recherche, nous ne pouvons affirmer qu'il existe une séquence préférable quant à son efficacité sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie des patients.

Les patients, leur famille, les physiothérapeutes et les membres des équipes pluridisciplinaires doivent convenir ensemble d'un séquentiel adapté.

VIII. ENRICHISSEMENTS ET DIFFICULTES RENCONTRES

Notre première difficulté a été de trouver une thématique réalisable et qui allait nous apporter des connaissances complémentaires. Nous avons suivi différentes étapes afin de construire notre projet final : traiter un des sujets de la prise en charge des patients atteints de la mucoviscidose.

Bien que notre thématique semble indiquer des outils de mesure évidents, il a été difficile de choisir les plus adaptés et les plus pertinents pour répondre au mieux à notre problématique et à notre question de recherche. Cela constitue un paragraphe dans la partie « discussion », signe que ces outcomes pourraient être réévalués.

La lecture en anglais des articles a parfois été difficile pour les termes spécifiques respiratoires et statistiques, mais cela nous a permis de développer et d'acquérir un meilleur niveau de compréhension de la littérature scientifique.

Enfin, ce travail a été très enrichissant sur le plan professionnel ainsi que personnel pour les domaines de connaissances théoriques, de réflexion scientifique et pour notre pratique physiothérapeutique.

IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Antonello, M., & Delplanque, D. (2011). *Comprendre la kinésithérapie respiratoire*. Masson.

Becquart, P. (2012). Aérosol - Vaincre La Mucoviscidose. *Vaincre la mucoviscidose*.

Consulté 3 juin 2013, à l'adresse

http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/a/aerosol.php

Bishop, J. R., Erskine, O. J., & Middleton, P. G. (2011). Timing of dornase alpha inhalation does not affect the efficacy of an airway clearance regimen in adults with cystic fibrosis: a randomised crossover trial. *Journal of Physiotherapy*, 57(4), 223-229. doi:10.1016/S1836-9553(11)70052-2

Boe, J., Dennis, J. H., O'Driscoll, B. R., Bauer, T. T., Carone, M., Dautzenberg, B., ... Lannefors, L. (2001). European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 18(1), 228-242.

Boutrelle, A., Vallier, N., Gaspari, F., Pépin, S., & Weill, A. (2007). Prise en charge de la mucoviscidose en affection de longue durée.

Bradley, J. M., Moran, F. M., & Elborn, J. S. (2006). Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respiratory medicine*, 100(2), 191-201. doi:10.1016/j.rmed.2005.11.028

Bye, P. T. P., & Elkins, M. R. (2007). Other mucoactive agents for cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*, 8(1), 30-39. doi:10.1016/j.prrv.2007.02.008

Caducée. (2000). La mucoviscidose : épidémiologie, traitement, thérapie génique.

Consulté 22 avril 2013, à l'adresse

<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/genetique/mucoviscidose.asp>

- Centre for Evidence-Based Physiotherapy. (2010). - PEDro. *PEDro*. Consulté 1 mai 2013, à l'adresse <http://www.pedro.org.au/french/downloads/pedro-scale/>
- CFCH (www.cfch.ch): Mucoviscidose. (2010). Consulté 25 juin 2012, à l'adresse <http://www.cfch.ch/fr/mucoviscidose.html>
- Chevalier, P., van Driel, M., & Vermeire, E. (2006). Biais de publication : identification et essai de correction. *Concepts et outils en EBM*, 6(9), 144.
- Coates, A. L., Green, M., Leung, K., Chan, J., Ribeiro, N., Ratjen, F., & Charron, M. (2011). A comparison of amount and speed of deposition between the PARI LC STAR® jet nebulizer and an investigational eFlow® nebulizer. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 24(3), 157-163.
doi:10.1089/jamp.2010.0861
- Compendium. (2012). compendium.ch. Consulté 2 mai 2013, à l'adresse <http://compendium.ch/default/Desktop/fr>
- Cooper, P. J., Robertson, C. F., Hudson, I. L., & Phelan, P. D. (1990). Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 8(1), 16-22.
- Coraux, C., Hajj, R., Lesimple, P., & Puchelle, E. (2005). Réparation et régénération de l'épithélium respiratoire. *M/S : médecine sciences*, 21(12). Consulté à l'adresse <http://id.erudit.org/iderudit/012013ar>
- Corey, M., & Farewell, V. (1996). Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *American journal of epidemiology*, 143(10), 1007-1017.

Daniels, T., Mills, N., & Whitaker, P. (2013). Nebuliser systems for drug delivery in cystic fibrosis. In The Cochrane Collaboration & T. Daniels (Éd.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Consulté à l'adresse

http://cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=4531&%20=&Itemid=537

Darquenne, C. (2012). Aerosol deposition in health and disease. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 25(3), 140-147.

doi:10.1089/jamp.2011.0916

De Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *The Australian journal of physiotherapy*, 55(2), 129-133.

Dentice, R., & Elkins, M. (2011). Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (5), CD007923.

doi:10.1002/14651858.CD007923.pub2

Dentice, R. L., Elkins, M. R., & Bye, P. T. P. (2012). Adults with cystic fibrosis prefer hypertonic saline before or during airway clearance techniques: a randomised crossover trial. *Journal of Physiotherapy*, 58(1), 33-40. doi:10.1016/S1836-9553(12)70070-X

Eisenberg, J. D., Aitken, M. L., Dorkin, H. L., Harwood, I. R., Ramsey, B. W., Schidlow, D. V., ... Smith, A. L. (1997). Safety of repeated intermittent courses of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 131(1 Pt 1), 118-124.

- Eleanorin, Prasad, A., & Schans, C. P. van der. (2009). Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis - The Cochrane Library - Main - Wiley Online Library. Consulté 24 mai 2012, à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002011.pub2/abstract>
- Elkins, M R, Jones, A., & van der Schans, C. (2006). Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2), CD003147. doi:10.1002/14651858.CD003147.pub3
- Elkins, M., & Dentice, R. (2012). Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2, CD008816. doi:10.1002/14651858.CD008816.pub2
- Elkins, Mark R, Robinson, M., Rose, B. R., Harbour, C., Moriarty, C. P., Marks, G. B., ... Bye, P. T. P. (2006a). A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 354(3), 229-240. doi:10.1056/NEJMoa043900
- Elkins, Mark R, Robinson, M., Rose, B. R., Harbour, C., Moriarty, C. P., Marks, G. B., ... Bye, P. T. P. (2006b). A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 354(3), 229-240. doi:10.1056/NEJMoa043900
- ERCF. (1998). The Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF) Annual Report.
- Fitzgerald, D. A., Hilton, J., Jepson, B., & Smith, L. (2005). A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*, 116(4), e549-554. doi:10.1542/peds.2005-0308

- Gee, L., Abbott, J., Conway, S., Etherington, C., & Webb, A. (2000). Development of a disease specific health related quality of life measure for adults and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax*, 55(11), 946-954. doi:10.1136/thorax.55.11.946
- Gerhardt, T., Hehre, D., Feller, R., Reifenberg, L., & Bancalari, E. (2005). Pulmonary mechanics in normal infants and young children during first 5 years of life. Consulté à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.1950030506/abstract>
- Hasani, A., Agnew, J. E., Pavia, D., Vora, H., & Clarke, S. W. (1993). Effect of oral bronchodilators on lung mucociliary clearance during sleep in patients with asthma. *Thorax*, 48(3), 287-289.
- Heijerman, H., Westerman, E., Conway, S., & Touw, D. (2009). Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*, 8(5), 295-315. doi:10.1016/j.jcf.2009.04.005
- Henke, M. O., & Ratjen, F. (2007). Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, 8(1), 24-29. doi:10.1016/j.prrv.2007.02.009
- Higgins, J. P., Altman, D. G., & Sterne, J. A. (2011). Assessing risk of bias in included studies. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Vol. Version 5.1.0 (updated March 2011)). Cochrane Handbook.
- Homnick, D. N. (2007). Making airway clearance successful. *Paediatric Respiratory Reviews*, 8(1), 40-45. doi:10.1016/j.prrv.2007.02.002
- Jones, A. P., & Wallis, C. (2010). Dornase alfa for cystic fibrosis - The Cochrane Library - Jones - Wiley Online Library. Consulté 26 mai 2012, à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001127.pub2/abstract>

- Kettler, L., Sawyer, S., Winefield, H., & Greville, H. (2002). Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 57(5), 459-464.
doi:10.1136/thorax.57.5.459
- Kim, C. S., & Kang, T. C. (1997). Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155(3), 899-905. doi:10.1164/ajrccm.155.3.9117024
- La compétence physiothérapique pour la Mucoviscidose. (2003). Consulté 23 avril 2013, à l'adresse http://www.cf-physio.ch/fachtexte.php?f_id=172&k_id=33&sprache=2
- Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical therapy*, 83(8), 713-721.
- Marieb, E., & Hoehn, K. (2011). *Anatomie et physiologie humaines*. Erpi.
- McCoy, K., Hamilton, S., & Johnson, C. (1996). Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*, 110(4), 889-895.
- McIlwaine, M. (2007). Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF. *Paediatric respiratory reviews*, 8(1), 8-16.
doi:10.1016/j.prrv.2007.02.013
- Myers, L. B. (2009). An exploratory study investigating factors associated with adherence to chest physiotherapy and exercise in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 8(6), 425-427. doi:10.1016/j.jcf.2009.08.005

- Naehrig, S., Lang, S., Schiffl, H., Huber, R. M., & Fischer, R. (2011). Lung function in adult patients with cystic fibrosis after using the eFlow rapid for one year. *European journal of medical research*, 16(2), 63-66.
- Nicod, L. P., & Lahzami, S. (2011). Thérapies inhalées dans la mucoviscidose. *Pneumologie, Volume 318*(42), 2285-2288.
- Orphanet: Mucoviscidose. (2006). Consulté 25 juin 2012, à l'adresse http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=586
- Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R., ... Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 26(5), 948-968. doi:10.1183/09031936.05.00035205
- Préfaut, C. (1993). *L'essentiel en physiologie respiratoire* (Sauramps médical.). Montpellier.
- Quevauvilliers, J. (2007). *Dictionnaire médical de poche* (Masson.). Paris.
- Quittner, A. L., Buu, A., Messer, M. A., Modi, A. C., & Watrous, M. (2005). Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*, 128(4), 2347-2354. doi:10.1378/chest.128.4.2347
- Ramsey, B. W., Astley, S. J., Aitken, M. L., Burke, W., Colin, A. A., Dorkin, H. L., ... Schidlow, D. V. (1993). Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *The American review of respiratory disease*, 148(1), 145-151. doi:10.1164/ajrccm/148.1.145
- Reychler, G., Roeseler, J., & Delguste, P. (2007). *Kinésithérapie respiratoire*. Elsevier Masson.

- Robinson, K. A., McKoy, N., Saldanha, I., & Odelola, O. A. (2010). Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (11), CD007862. doi:10.1002/14651858.CD007862.pub2
- Savage, E., Beirne, P. V., Ni Chroinin, M., Duff, A., Fitzgerald, T., & Farrell, D. (2011). Self-management education for cystic fibrosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (7), CD007641. doi:10.1002/14651858.CD007641.pub2
- Schans, C. P. van der, Prasad, A., & Eleanorin. (2009). Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis - The Cochrane Library - van der Schans - Wiley Online Library. Consulté 24 mai 2012, à l'adresse <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001401/abstract>
- Scherer, T., Geller, D. E., Owyang, L., Tservistas, M., Keller, M., Boden, N., ... Shire, S. J. (2011). A technical feasibility study of dornase alfa delivery with eFlow® vibrating membrane nebulizers: aerosol characteristics and physicochemical stability. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(1), 98-109. doi:10.1002/jps.22231
- Shah, P. I., Bush, A., Canny, G. J., Colin, A. A., Fuchs, H. J., Geddes, D. M., ... Tullis, D. E. (1995). Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 8(6), 954-958.
- Shak, S., Capon, D. J., Hellmiss, R., Marsters, S. A., & Baker, C. L. (1990). Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(23), 9188-9192.

- Stollar, F., Adde, F. V., Cunha, M. T., Leone, C., & Rodrigues, J. C. (2011).
Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity.
Clinics (São Paulo, Brazil), 66(6), 979-983.
- Tiddens, H. A. W. M. (2002). Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis.
Pediatric pulmonology, 34(3), 228-231. doi:10.1002/ppul.10134
- Van der Giessen, L J, Gosselink, R., Hop, W. C. J., & Tiddens, H. A. W. M. (2007).
Recombinant human DNase nebulisation in children with cystic fibrosis: before
bedtime or after waking up? *The European respiratory journal: official journal
of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 30(4), 763-768.
doi:10.1183/09031936.00031107
- Van der Giessen, Lianne J, de Jongste, J. C., Gosselink, R., Hop, W. C. J., & Tiddens,
H. A. W. M. (2007). RhDNase before airway clearance therapy improves airway
patency in children with CF. *Pediatric Pulmonology*, 42(7), 624-630.
doi:10.1002/ppul.20636
- Van der Schans, C. P. (2002). Airway clearance: assessment of techniques. *Paediatric
respiratory reviews*, 3(2), 110-114.
- Wark, P., & McDonald, V. M. (2010). Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis -
The Cochrane Library - Wark - Wiley Online Library. Consulté 26 mai 2012, à
l'adresse
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001506.pub3/abstract>
- White, D., Stiller, K., & Haensel, N. (2007). Adherence of adult cystic fibrosis patients
with airway clearance and exercise regimens. *Journal of Cystic Fibrosis*, 6(3),
163-170. doi:10.1016/j.jcf.2006.06.006

xpair. (2012). *XPair*. Consulté 27 juin 2012, à l'adresse

http://conseils.xpair.com/actualite_experts/qualite-air-polluants-gazeux-particules-radon.htm

Yohannes, A. M., Willgoss, T. G., Fatoye, F. A., Dip, M. D., & Webb, K. (2012, avril 1). Relationship between anxiety, depression, and quality of life in adult patients with cystic fibrosis.

Zapletal, A., Stefanová, J., Horák, J., Vávrová, V., & Samánek, M. (1983). Chest physiotherapy and airway obstruction in patients with cystic fibrosis - a negative report. *European journal of respiratory diseases*, 64(6), 426-433.

X. LISTES DES ILLUSTRATIONS, SCHEMAS ET TABLEAUX

Illustrations :

Illustration 1	page 5	Système de défense de l'épithélium respiratoire des voies aériennes
Illustration 2	page 13	Exemples de modèles de nébuliseurs
Illustration 3	page 13	Exemples de modèles de nébuliseurs
Illustration 4	page 13	Exemples de modèles de nébuliseurs
Illustration 5	page 14	Niveaux, mécanismes de déposition et tailles des particules actives lors de la nébulisation

Schémas :

Schéma 1	page 7	Récapitulatif de la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire
Schéma 2	page 15	Synthèse de la déposition du principe actif lors de la nébulisation
Schéma 3	page 28	Résultat du processus de sélection des articles
Schéma 4	page 34	Interventions (Fitzgerald et al., 2005)
Schéma 5	page 34	Interventions (Bishop et al., 2011)
Schéma 6	page 35	Interventions (R. L. Dentice et al., 2012)
Schéma 7	page 35	Interventions (Lianne J van der Giessen et al., 2007)

Tableaux :

Tableaux 1	page 13	Caractéristiques des différents types d'appareils d'inhalation
Tableaux 2	page 14	Niveaux, mécanismes de déposition et tailles des particules actives lors de la nébulisation
Tableaux 3	page 23	PICO
Tableaux 4	page 24	Combinaisons booléennes selon les bases de données utilisées
Tableaux 5	page 29	Evaluation de la qualité des articles avec la PEDro Scale
Tableaux 6	page 33	Présentation des caractéristiques des quatre études
Tableaux 7	page 34	Présentation des résultats des études de Fitzgerald et al. (2005) et Bishop et al. (2011)
Tableaux 8	page 35	Présentation des résultats des études de R. L. Dentice et al. (2012) et de Lianne J van der Giessen et al. (2007)

XI. ANNEXES

Annexe I : description et caractéristiques du questionnaire CFQOL

D'après Gee, Abbott, Conway, Etherington, & Webb (2000), Yohannes et al,(2012) et Quittner, Buu, Messer, Modi, & Watrous (2005)

• Différentes versions du questionnaire	<ul style="list-style-type: none">- CFQOL 14+ : pour les adolescents et les adultes- CFQOL Child C: pour les enfants de 6 à 13 ans- CFQOL Child P: pour les parents des enfants de 6 à 13 ans
• Description	<ul style="list-style-type: none">- 52 items- 9 dimensions : fonction physique, fonction sociale, fonction émotionnelle, traitement, symptômes pulmonaires, futur, relations interpersonnelles, image corporelle, carrière.
• Score	<ul style="list-style-type: none">- Chaque item est évalué par une échelle de Likert à 6 points (1-6)- Total compris entre 0 et 100- Meilleur score: 100- Pire score: 0
• Langues	Origine française de l'échelle D'autres versions disponibles : allemand, anglais, italien...
• Durée	10 à 15 minutes pour le compléter
• Qualités psychométriques	L'échelle CFQOL est un outil valide et fiable chez les adultes et enfants atteints de mucoviscidose. Bonne sensibilité

Échelle PEDro

1. les critères d'éligibilité ont été précisés	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
2. les sujets ont été répartis aléatoirement dans les groupes (pour un essai croisé, l'ordre des traitements reçus par les sujets a été attribué aléatoirement)	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
3. la répartition a respecté une assignation secrète	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
4. les groupes étaient similaires au début de l'étude au regard des indicateurs pronostiques les plus importants	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
5. tous les sujets étaient "en aveugle"	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
6. tous les thérapeutes ayant administré le traitement étaient "en aveugle"	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
7. tous les examinateurs étaient "en aveugle" pour au moins un des critères de jugement essentiels	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
8. les mesures, pour au moins un des critères de jugement essentiels, ont été obtenues pour plus de 85% des sujets initialement répartis dans les groupes	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
9. tous les sujets pour lesquels les résultats étaient disponibles ont reçu le traitement ou ont suivi l'intervention contrôle conformément à leur répartition ou, quand cela n'a pas été le cas, les données d'au moins un des critères de jugement essentiels ont été analysées "en intention de traiter"	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
10. les résultats des comparaisons statistiques intergroupes sont indiqués pour au moins un des critères de jugement essentiels	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:
11. pour au moins un des critères de jugement essentiels, l'étude indique à la fois l'estimation des effets et l'estimation de leur variabilité	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	où:

Annexe III: Tableau d'extraction primaire

	Informations	Commentaires
Titre de l'étude		
Objectif(s)		
Design		
Population		
Intervention		
Outcomes		
Résultats		
Note Pedro		

Annexe IV : Tableau d'extraction secondaire

XVI

		Commentaires
Généralités : auteurs, titre, année		
Méthodologie		
Description du design		
Durée de l'étude		
Outcome principal		
Moment des mesures		
Population (enfants – adultes – mixte)		
Critères d'inclusion		
Critères d'exclusion		
Description des outils de mesure		
Description des traitements et leurs modalités		
Analyse des données		
Tests statistiques utilisés		
Intention to treat		

Résultats		
Population (moyenne et groupe)		
Age (Baseline)		
Genre		
Résultats par outcome		
Abandons		
Présence de tableaux / Schémas		
Résultat global		
Discussion		
Limite(s) de l'étude par les auteurs		
Explications des biais de l'étude		
Réflexion sur des recherches futures		
Qualité de l'étude		
Commentaires personnels		
Score de qualité (Pedro)		

Annexe V : Types et modèles de nébuliseurs utilisés dans les études

	Types	Marques	Autres
Fitzgerald et al.	<i>Non indiqué</i>	-	-
Bishop et al.	Pneumatique	Sidestream Medic-aid®	<i>2 utilisés par personnes</i>
Dentice et al.	Pneumatique	Pari LC plus®	Compresseur : Pari®
Giessen et al.	Pneumatique	Sidestream Respironix®	Compresseurs : Portaneb®, Freeway lite®, Freeway freedom®, CR60®

Annexe VI : Techniques de désencombrement réalisées dans les études

	Techniques de désencombrement utilisées
Fitzgerald et al.	Physiothérapie et thérapie par PEP
Bishop et al.	PEP, ACBT et percussions
Dentice et al.	Drainage postural modifié et percussions, PEP, PEP oscillatoire, drainage autogène et ACBT
Giessen et al.	PEP par masque, Flutter®, ACBT, drainage autogène et combinaison de différentes techniques