

## Lancement d'un programme exceptionnel de recherche en transplantation pulmonaire, une première en Europe

**DOSSIER DE PRESSE**

**Mardi 23 septembre 2008**

Contacts Presse :



Laurence  
Jacquillat

**Delphine Eriau**  
**Nolwenn Lorho**  
16, rue de l'Arcade - 75008 Paris  
Tel : 01 45 03 89 93 / 01 45 03 89 94  
Fax : 01 45 03 89 90  
E-mail : d.eriau@ljcom.net  
n.lorho@ljcom.net



**Elodie Guimard**  
**Muriel Papin**  
181, rue de Tolbiac - 75013 Paris  
Tel : 01 40 78 91 96 / 01 40 78 91 75  
Fax : 01 45 80 86 44  
E-mail : eguimard@vaincrelamuco.org  
mpapin@vaincrelamuco.org

## Sommaire

### **1. Transplantation pulmonaire : un besoin croissant pour les malades de la mucoviscidose**

- 1.1. La mucoviscidose est la première indication de transplantation pulmonaire .....3
- 1.2. ....mais l'écart entre patients sur liste d'attente et patients greffés se creuse et le nombre de patients sur liste progresse.....3
- 1.3. La transplantation pulmonaire du côté du patient : étapes et témoignages.....4

### **2. Lancement d'un programme exceptionnel de recherche en transplantation pulmonaire**

- 2.1. Mobilisation de la communauté scientifique autour de 5 enjeux majeurs.....9
- 2.2. Un appel à projets dédié avec un financement exceptionnel.....10
- 2.3. Zoom sur 3 projets retenus.....11
- 2.4. 15 autres projets soutenus.....13

### **3. 28 septembre 2008, les Virades de l'espoir : une source de financement indispensable pour la recherche contre la mucoviscidose**

- 3.1. 24<sup>e</sup> édition des Virades de l'espoir : 480 manifestations placées sous le signe de la solidarité.....15
- 3.2. Témoignages de chercheurs : « Les Virades sont essentielles pour la recherche ».....16

#### **Annexes :**

- Annexe 1 - Agir contre la Mucoviscidose : Vaincre la Mucoviscidose une association de parents et de patients, membres du Comité de la Charte.....17
- Annexe 2 – Le point sur les autres pistes de recherche en France et dans le monde.....18
- Annexe 3 – La mucoviscidose : une maladie grave qui touche 6 000 patients.....20

# 1. Transplantation pulmonaire : un besoin croissant pour les malades de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique mortelle qui détruit progressivement les poumons. L'effort de recherche engagé depuis de nombreuses années a permis de faire progresser le traitement des symptômes de la maladie et de retarder la dégradation des poumons. Mais celle-ci reste encore inéluctable et la transplantation pulmonaire est aujourd'hui l'ultime recours et le dernier espoir de prolonger la vie des patients atteints de mucoviscidose.

## 1.1. La mucoviscidose est la première indication de transplantation pulmonaire...

L'année 2008 marque le 25<sup>ème</sup> anniversaire de la première greffe pulmonaire. Depuis 25 ans, ce type de transplantation a progressé dans le monde et plus particulièrement en France, 3<sup>ème</sup> pays en nombre de greffes pulmonaires, derrière les Etats-Unis et l'Allemagne, avec 223 greffes réalisées (chiffres 2007)<sup>1</sup>.

En France, 35%<sup>1</sup> des patients ayant bénéficié d'une greffe pulmonaire sont atteints de mucoviscidose. Ainsi, la mucoviscidose est-elle la 1<sup>ère</sup> indication de transplantation pulmonaire, avant l'emphysème (22%) et la fibrose pulmonaire (19%). A noter également, la mucoviscidose est la pathologie qui enregistre les meilleurs résultats en termes de survie après la greffe : la moitié des patients greffés dépasse les 10 ans de survie contre 1/4 à 1/3 pour les autres pathologies<sup>1</sup>.

La greffe bi-pulmonaire est la règle chez les patients atteints de mucoviscidose. Très rarement, une atteinte cardiaque ou une insuffisance hépatique sont associées, il faut alors envisager respectivement une greffe cardiaque ou une greffe de foie en même temps qu'une greffe des poumons.

En France, il existe 10 centres de transplantation pulmonaire dont 8 qui pratiquent des greffes sur des patients atteints de mucoviscidose : l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), l'hôpital Foch (Suresnes) et les CHU de Grenoble, Bordeaux, Lyon, Marseille, Nantes et Strasbourg.

Globalement, l'activité de greffe pulmonaire connaît une progression depuis 4 années consécutives, notamment du fait d'une forte mobilisation de Vaincre la Mucoviscidose qui soutient financièrement des centres de greffe et bien entendu de l'action de l'Agence de la biomédecine en faveur du développement global de la transplantation.

Ainsi, depuis 2005, 70 patients atteints de mucoviscidose sont greffés par an<sup>1</sup> (71 en 2007, 68 en 2006, 73 en 2005), alors que seulement 48 patients avaient été greffés en 2004, et 39 en 2003.

## 1.2. ... mais l'écart entre patients sur liste d'attente et patients greffés se creuse et le nombre de décès sur liste progresse

Les patients atteints de mucoviscidose sont de plus en plus nombreux à être inscrits sur liste d'attente, avec un chiffre record en 2007 : 106 nouveaux inscrits dans l'année (contre une moyenne de 72 par an sur les 5 années précédentes).

Et l'augmentation globale de la population mucoviscidosique en France ne fera qu'amplifier ce mouvement à l'avenir.

---

<sup>1</sup> Source : Agence de la biomédecine

Ainsi, malgré les efforts déployés en faveur d'un développement de la transplantation pulmonaire le nombre de patients atteints de mucoviscidose décédés sur liste d'attente croît depuis 2005 (20 décès en 2007, contre 17 en 2006 et 8 en 2005). Ils représentent la moitié des décès sur liste d'attente de greffe pulmonaire.

Face à ce problème, Vaincre la Mucoviscidose se mobilise pour que la transplantation pulmonaire progresse encore plus vite et permette de sauver davantage de vies.

- Au-delà d'un soutien aux centres de greffe, l'association participe aux actions en faveur du don d'organes, aux côtés de l'Agence de la biomédecine et d'autres associations. L'indice de pénurie est en effet de 1 greffon pour deux candidats à la greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire.
- L'association met en place, avec les centres de soins et de greffe, un accompagnement médico-social qui facilite le plus possible le parcours de greffe et elle communique fréquemment vers les patients pour faciliter leur appréhension de cette thérapeutique lourde mais vitale pour eux.
- Elle souhaite également que toutes les solutions scientifiques soient examinées afin que le nombre maximal de greffons soit exploité (reconditionnement du greffon, prélèvement sur donneur à cœur arrêté...) et que la survie après la greffe progresse encore.

C'est dans cette optique qu'elle a choisi de ne plus traiter la transplantation pulmonaire dans le cadre d'un appel à projets scientifiques global, comme elle le faisait jusque là (pour mémoire, au total 80 projets de recherche sont financés par an par l'association, toutes catégories confondues : thérapie du gène, de la protéine, des symptômes...), mais **en mettant en place le 1<sup>er</sup> programme de recherche européen dédié. Vaincre la Mucoviscidose souhaite accompagner le développement nécessaire de la transplantation pulmonaire en France et faire progresser les résultats en termes de survie après la greffe.**

### 1.3. La transplantation pulmonaire du côté du patient : étapes et témoignages

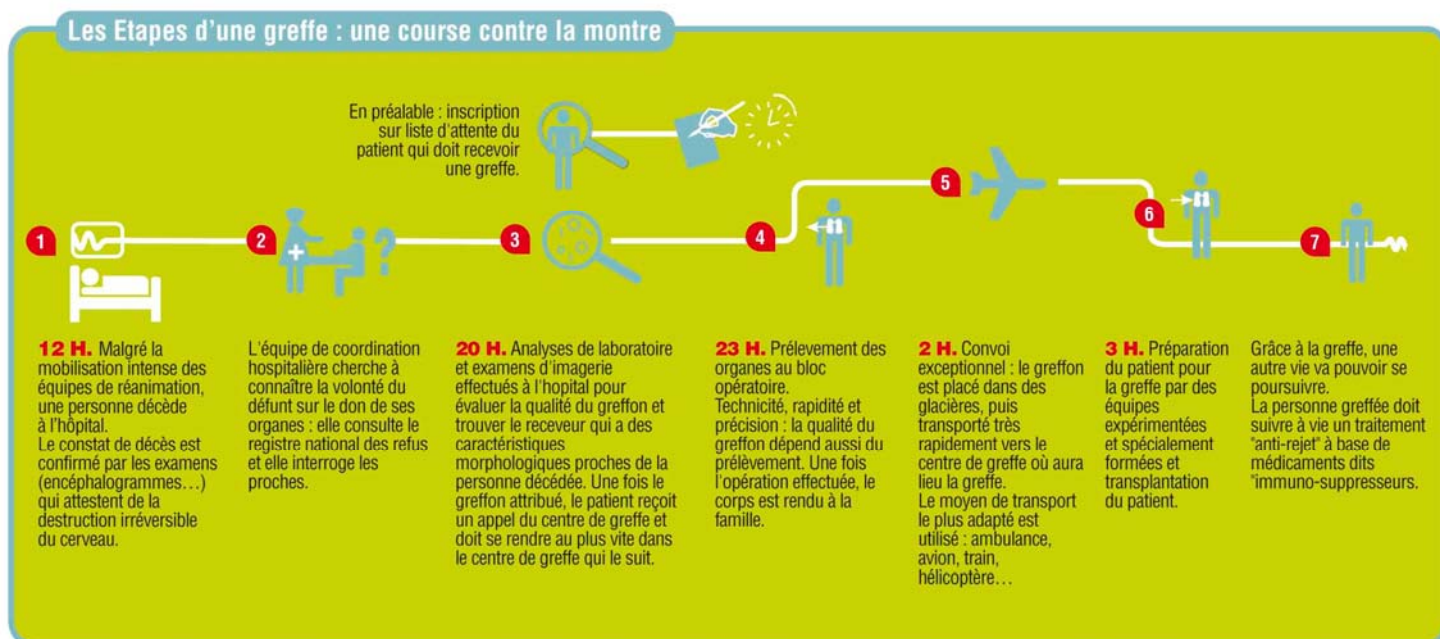
L'annonce de la nécessité d'une greffe comme ultime recours et toutes les étapes qui en découlent sont des moments particuliers et cruciaux pour le patient, ses proches et l'équipe soignante. C'est pourquoi la prise en charge psychologique est un élément primordial dans le processus de greffe. Cet aspect psychologique est tout aussi important envers la famille du donneur.

#### ➤ L'inscription sur liste d'attente

Avant de s'inscrire sur liste d'attente, le patient atteint de mucoviscidose doit faire un bilan pré-greffe. Réalisé par une équipe pluridisciplinaire (médecin, diététicienne, kinésithérapeute, psychologue, assistance sociale...), il dresse l'état clinique du patient et surtout l'évolution de son état respiratoire et de son état nutritionnel. Les patients sont parfois dans un état très critique, avec pour les cas les plus graves un poids d'à peine 40 kg et une incapacité à se tenir debout.

Lorsque la vie du patient paraît en danger à court terme, il est nécessaire de passer à la phase active du projet thérapeutique de greffe : l'inscription sur liste nationale d'attente. Un patient ne peut être inscrit que sur la liste d'attente d'un centre de greffe spécifique.

La période d'attente, de durée inconnue, permet au patient d'être préparé à la greffe au travers d'un suivi régulier en consultation au CRCM<sup>2</sup> et au centre de greffe. L'objectif étant d'être greffé dans les meilleures conditions de stabilité clinique, psychologique et sociale.



### ➤ l'appel à la greffe : un greffon est disponible

Quand un donneur potentiel est identifié par une équipe soignante, celle-ci s'informe des volontés du patient (carte de donneur, consultation du registre national des refus...), puis elle contacte la famille afin de leur exposer les modalités du don d'organes. L'équipe soignante joue un rôle important dans cette étape qui peut être particulièrement difficile pour la famille du donneur. (étape 1 et 2 du schéma).

Ensuite elle informe l'Agence de la biomédecine de la disponibilité d'un greffon et indique ses caractères biologiques (étape 3 du schéma).

Les greffons sont attribués selon les règles de répartition publiées au Journal Officiel et appliquées par l'Agence de la biomédecine :

- une répartition la plus équitable possible sur le territoire
- le respect des contraintes techniques liées au prélèvement, au transport et au maintien de la qualité du greffon
- le respect de la priorité accordée : A noter depuis juillet 2007, un nouveau critère de priorité a été introduit, la « **super urgence poumons** »

Cette procédure permet d'inscrire en priorité un patient dont le pronostic vital est en jeu à très court terme. L'Agence de la biomédecine et un expert anonyme statuent pour son inscription prioritaire sur la liste nationale ; le prochain greffon compatible est alors attribué à ce patient. Cette inscription à la « super urgence poumons » dure une semaine, renouvelable une fois. Si au bout de 2 semaines, le patient n'a pas été greffé et que son état s'est amélioré il sort de la « super urgence poumons » mais reste inscrit sur la liste nationale d'attente.

<sup>2</sup> Centre de Ressource et de Compétence en Mucoviscidose au sein des hôpitaux

En effet, le greffon ne peut rester en ischémie froide (sans oxygénation des tissus à une température de 4 degrés) plus de 6 à 8 heures. En d'autres termes, une fois le greffon prélevé il doit être transplanté chez le patient dans les 6 heures qui suivent (*étape 4 à 7 du schéma*).

Une fois le greffon attribué à un centre de greffe, le patient reçoit un appel du centre de greffe, il doit alors se rendre au plus vite dans le centre de greffe en raison du risque de dégradation du greffon. Il est possible qu'un patient soit appelé alors que le greffon disponible n'est pas encore effectivement prélevé.

### ➤ **l'opération : la transplantation pulmonaire**

Une fois le greffon arrivé au centre de greffe, l'équipe médicale peut alors procéder à la transplantation pulmonaire. Cette intervention est complexe et nécessite une équipe compétente et spécialisée.

Le processus de greffe, du prélèvement jusqu'à la transplantation, peut mobiliser près de 12 personnes pendant près de 12 heures.

Jean-Philippe, 34 ans –Talmontiers (60)  
Greffé en avril 2008 à l'hôpital Foch (Suresnes)

« Dès que j'ai été sous oxygène, ce fut comme si je m'inscrivais en même temps sur liste d'attente. Et pourtant l'inscription « officielle » a été dure psychologiquement, car c'était la « vraie décision ». L'attente a été stressante, ma plus grande crainte était de manquer un appel à la greffe.

Et un soir à 20H, l'appel arrive enfin. Je me précipite à l'hôpital, j'appelle ma famille et mes amis pour les prévenir. De minuit à 3H, l'équipe soignante me prépare (rasage, douche etc.). Puis c'est l'anesthésie générale, l'opération, le réveil et enfin je respire.

Une fois transplanté, j'ai eu l'impression que tous les risques étaient derrière moi alors qu'en fait durant le 1<sup>er</sup> mois de greffe les risques sont grands, notamment en terme de rejet.

Maintenant j'en suis à 4 mois de greffe, c'est déstabilisant je m'étais habitué à respirer avec seulement un VEMS de 19% maintenant j'en suis à 70% environ, mes repères ont changé.

J'ai conscience que mon état est précaire, je ne me sens pas en sécurité, mon souffle est remonté très vite mais il peut redescendre à tout moment. Les effets secondaires sont là également, la cortisone entraîne des changements physiques, et j'ai un rein qui commence à mal fonctionner à cause du traitement immunosuppresseur.

En fait, la greffe c'est comme la mucoviscidose, chaque cas est particulier et on n'a pas de point de repère, on doit apprendre tous les jours. »

### ➤ **l'après greffe : une nouvelle étape dans la vie du patient**

La période de réanimation est particulière avec des changements de sensations pour le patient : respiration, toux etc. Cette période dure généralement de 6 à 10 jours.

Une période de 2 à 3 semaines d'hospitalisation suit la période de réanimation avant la sortie vers un centre de réhabilitation respiratoire ou le retour au domicile.

Ensuite, un suivi particulier est apporté au patient avec une consultation par semaine puis au-delà de 3 à 6 mois, une consultation toutes les 2 à 4 semaines et enfin après plusieurs années, la consultation devient trimestrielle.

Le kinésithérapeute prend en charge le patient assez rapidement après la greffe afin de pouvoir réapprendre au patient à respirer pleinement avec ses poumons. Le patient doit acquérir un nouvel équilibre alimentaire et faire de la rééducation musculaire afin de prendre du poids et pour certains de pouvoir recommencer à marcher.

La qualité de vie des greffés est nettement améliorée après la greffe. Le VEMS<sup>3</sup> atteint 70 à 80% en moyenne (inférieur à 30% avant) et le patient reprend progressivement du poids. Néanmoins, la greffe ne signifie pas guérison. Le patient doit s'adapter à un traitement immunosuppresseur spécifique à la greffe pulmonaire afin d'éviter les réactions de rejet de l'organe greffé.

Lorsque tout se passe bien, une femme greffée atteinte de mucoviscidose peut, après au moins 2 ans de greffe, envisager une grossesse. Ce projet de grossesse doit être planifié et la patiente doit avoir un suivi particulier.

Karen, 22 ans, Nancy.  
Etudiante en 3<sup>ème</sup> année de psychologie.  
Greffée en décembre 2004 à l'hôpital Foch

« Avant la greffe, j'étais très mal. Mes poumons étaient hyperencombrés, mon VEMS était de 20%, j'enchaînais les cures antibiotiques, je pesais 34 kg et j'avais des difficultés à me déplacer. J'étais trop faible pour pouvoir être greffée alors j'ai dû être mise sous gastrostomie<sup>4</sup>, j'ai ainsi pu prendre 10 kg. J'habitais à Metz quand j'ai été appelée à la greffe, une ambulance tout gyrophare dehors, m'a conduite à mon centre de greffe à Foch. Dès l'entrée dans la capitale des motards ont escorté l'ambulance jusqu'à l'hôpital, je n'avais pas le temps d'attendre dans les bouchons du périph'. De 20H à 4H, deux chirurgiens m'ont opérée. J'ai fait un rejet important, j'ai du être mise dans le coma pendant 5 jours, 10 jours de réanimation et en tout 1 mois d'hospitalisation. Quand je suis sortie de l'hôpital, j'étais en pleurs car j'étais debout et j'étais dehors. Avant j'avais 7H de soins par jour, maintenant j'ai plein de temps libre que j'ai vite comblé. A chaque bilan, la greffe me rappelle qu'elle est là. J'ai fait 4 rejets qui se sont bien arrangés. J'ai des amies qui viennent de décéder sur liste d'attente alors j'ai conscience d'avoir de la chance. »

---

<sup>3</sup> Volume Expiratoire Maximal par Seconde

<sup>4</sup> La gastrostomie consiste à placer une sonde au niveau de l'abdomen afin d'introduire directement l'alimentation dans l'estomac (nutrition entérale)

## **Les complications après greffe**

Malheureusement, même si la survie après la greffe progresse, la transplantation pulmonaire n'est pas une guérison et dans certains cas, des complications peuvent avoir lieu.

Il existe plusieurs types de complications liés à la greffe :

- non fonction primaire : le greffon n'est pas accepté par l'organisme. Ce cas est le plus grave mais le plus rare.
- le rejet aigu : le greffon est rejeté par l'organisme dans les premières heures à plusieurs mois après la greffe
- le rejet chronique du greffon, aussi appelé bronchiolite oblitérante : le greffon est rejeté progressivement par l'organisme.  
Cette complication est fréquente, elle est décelée chez 35 à 65% des patients 5 ans après la greffe.

D'autres complications sont liées au traitement immunosuppresseur, parmi les plus importantes :

- infections bactériennes, virales et fongiques (champignons)
- hypertension artérielle
- insuffisance rénale pouvant conduire, dans les cas les plus graves, à une transplantation
- diabète : plus de 80% des patients atteints de mucoviscidose en ont après 5 ans de greffe
- troubles gastro-intestinaux

## 2. Lancement d'un programme exceptionnel de recherche en transplantation pulmonaire

Vaincre la Mucoviscidose soutient la recherche massivement depuis de nombreuses années par le financement direct de projets de recherche sur la mucoviscidose, la mise à dispositions d'outils de recherche, l'animation de réseaux et groupes de travail, l'organisation de colloques et séminaires scientifiques. L'association a choisi de soutenir l'ensemble des pistes de recherche susceptibles d'amener la découverte de nouvelles solutions thérapeutiques, qu'elles visent le traitement de l'origine de la maladie ou de ses symptômes.

Cependant, et malgré les avancées de la recherche au niveau fondamental et le lancement de plusieurs essais cliniques prometteurs, l'insuffisance respiratoire chronique terminale reste aujourd'hui le problème majeur dans la mucoviscidose. Il faut s'attendre, dans les années à venir, à un nombre plus important d'inscriptions sur liste d'attente de transplantation pulmonaire. Et si la survie après la greffe a progressé, le rejet chronique et les complications liées, par exemple aux traitements immunosuppresseurs, sont autant de difficultés que la recherche doit pouvoir aider à circonscrire.

### 2.1. Mobilisation de la communauté scientifique autour de 5 enjeux majeurs

Pour la première fois en Europe une association de patients lance un programme de recherche dédié à la transplantation pulmonaire. Vaincre la Mucoviscidose a défini très précisément ses attentes et critères en s'entourant d'un comité scientifique spécifique.

L'objectif de ce programme est de financer et de suivre, sur une période de 1 à 4 ans, des projets de recherche d'excellence permettant de préférence une application rapide vers le patient. Les financements peuvent concerner le personnel, le fonctionnement et le développement d'outils de recherche (échantillons biologiques, marqueurs non-invasifs, modèles animaux, imagerie...). Impliquant à la fois cliniciens et chercheurs, services hospitaliers et unités de recherche, ce programme innovant encourage fortement la collaboration entre les équipes de chercheurs.

La définition des priorités en matière de recherche en transplantation pulmonaire et l'identification des besoins, en recherche fondamentale ou clinique, ont permis de définir 5 enjeux majeurs qui suivent la chronologie du processus de greffe :

- **Facteurs liés à la survie après la transplantation (liste d'attente et sélection) :**
  - Optimisation des critères de mises sur liste d'attente de greffe
  - Optimisation et harmonisation de la sélection des donneurs et des greffons

L'amélioration de ces facteurs permettra de mieux identifier les donneurs potentiels, d'améliorer le nombre et la qualité des greffons, et ainsi diminuer la mortalité sur liste d'attente.

- **Période per et péri-opératoire (depuis le prélèvement du greffon jusqu'à la transplantation) :**  
Optimisation de toutes les opérations techniques lors d'une transplantation pulmonaire : anesthésie, réanimation, préservation et reconditionnement des greffons

- **Rejet aigu et dysfonctionnement chronique du greffon :**
  - Facteurs de risques
  - Optimisation du diagnostic
  - Prévention et prise en charge

L'analyse des aggravations et des complications pouvant apparaître après la greffe permettra de mettre en place des procédures plus efficaces de prévention et de traitements de ces aggravations et complications afin de diminuer les problèmes post-greffe.

- **Evaluation de nouvelles stratégies d'immunosuppression :**  
Tester l'efficacité et la tolérance de nouvelles drogues et de nouveaux schémas thérapeutiques afin de réduire au maximum le rejet de l'organe greffé.
- **Qualité de vie des patients transplantés :**  
Après la greffe, de nouveaux aspects médicaux et sociaux doivent être mieux pris en compte : améliorer la prise en charge de la douleur, renforcer l'observance et la réhabilitation...

Les projets soutenus autour de ces 5 enjeux majeurs permettront une amélioration et un développement de tout le processus de greffe, de l'avant greffe à la vie après la greffe. Les avancées qui verront le jour grâce à ce programme de recherche en transplantation pulmonaire seront bénéfiques pour l'ensemble de l'activité de transplantation pulmonaire et pas seulement pour les patients atteints de mucoviscidose.

## 2.2. Un appel à projets dédié avec un financement exceptionnel

### → Déroulement de l'appel à projets de recherche

Afin de permettre à ce programme de s'instaurer dans les meilleures conditions possibles, Vaincre la Mucoviscidose a retenu une méthodologie efficace, structurée et impartiale.

- ▶ 28 novembre 2007 : la majorité des équipes impliquées dans la recherche en transplantation pulmonaire en France ont été réunies afin d'identifier les priorités dans ce domaine.
- ▶ Janvier 2008 : lancement de l'appel à projets de recherche en fonction des 5 thématiques prioritaires retenues (voir précédemment)
- ▶ Février 2008 : réception des lettres d'intention afin de faciliter les collaborations entre équipes
- ▶ Mai - Août 2008 : réception de nombreux projets. Ils ont été soumis pour examen et avis à des experts européens et américains (cliniciens, chercheurs, transplantateurs)
- ▶ 4 septembre 2008 : réunion du Comité Scientifique ad hoc de Vaincre la Mucoviscidose afin d'étudier les projets proposés et les expertises émises pour chaque projet.
- ▶ 23 septembre 2008 : lancement du programme de recherche en transplantation pulmonaire
- ▶ Suivi des projets retenus au travers de séminaires réguliers entre toutes les équipes financées afin de mettre en avant les avancées de leurs recherches respectives et de solutionner en amont les difficultés rencontrées.

## → Financement des projets retenus

Vaincre la Mucoviscidose a toujours apporté un soutien particulier à la recherche, avec un budget annuel de plus de 3 millions d'euros.

Pour ce programme spécifique à la transplantation pulmonaire une enveloppe financière exceptionnelle est nécessaire sur plusieurs années, de l'ordre de 4 à 5 millions d'euros.

L'association Grégory Lemarchal va partager ce financement avec Vaincre la Mucoviscidose. Ce sera là le 1<sup>er</sup> partenariat d'ampleur entre les 2 associations.

Au-delà du financement, il s'agit pour l'association Grégory Lemarchal de participer aux côtés de Vaincre la Mucoviscidose et de son Comité scientifique au suivi des projets financés. L'association Grégory Lemarchal poursuit ainsi son action en faveur de la greffe et du don d'organes.

Cet investissement de départ conséquent des deux associations doit permettre de donner l'élan et les moyens nécessaires à ce programme de recherche ambitieux et porteur d'espoirs.

Vaincre la Mucoviscidose espère pouvoir maintenir à l'avenir un financement de haut niveau pour ce programme et l'ensemble des approches scientifiques prometteuses sur lesquelles elle est investie (80 projets soutenus chaque année) :

- thérapie du gène,
- thérapie de la protéine, pharmacologie,
- traitement des symptômes respiratoires et digestifs,
- traitement de l'infection.

## 2.3. Zoom sur 3 projets retenus

### ► **Projet COLT « Cohort of Lung Transplantation »**

Thématique concernée : Rejet aigu et dysfonctionnement chronique du greffon

Projet coordonné par le Pr. Antoine Magnan à l'institut du Thorax à Nantes.

*Professeur de pneumologie, Antoine Magnan, exerce une activité de recherche en immunologie respiratoire, notamment sur la transplantation pulmonaire.*

*Il est soutenu depuis plus de 15 ans par Vaincre la Mucoviscidose (DEA en 1991).*

#### Objectifs et enjeux :

Le rejet chronique, aussi appelé bronchiolite oblitérante, constitue la principale cause à moyen et long terme de dysfonctionnement du greffon pulmonaire.

Jamais une étude n'a été réalisée sur une cohorte significative de patients afin de permettre l'analyse des facteurs de ce type d'aggravations après greffe.

Des prélèvements réguliers sur un ensemble de 100 patients transplantés seront regroupés dans une plateforme constituée d'une base de données cliniques et d'une bibliothèque d'échantillons biologiques. Cette plateforme permettra aux équipes de chercheurs de disposer d'échantillons biologiques pour leurs travaux de recherche.

Ce projet qui fédère 7 centres de transplantation pulmonaire et des laboratoires de recherche met en place un réseau pérenne, appelé à se développer et à intégrer de nouveaux laboratoires porteurs de projets supplémentaires et de nouveaux centres européens de transplantation.

Le projet COLT est une démarche totalement innovante sans précédent dans le monde selon les experts internationaux consultés.

### Bénéfices attendus pour le patient :

Cette étude, en abordant des axes de recherche complémentaires sur un ensemble de patients, pourrait permettre à terme de mettre en évidence et de valider les facteurs impliqués dans le développement du rejet chronique. Ainsi, un diagnostic plus précoce permettra une meilleure prise en charge du patient et de mettre en place des traitements plus adaptés.

#### ► **Projet de reconditionnement Ex-Vivo du greffon**

Thématique concernée : Période per et péri-opératoire

Projet coordonné par le Pr. Rheda Souilamas à l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris. *Chirurgien, coordinateur du programme greffe pulmonaire à l'HEGP et coordinateur des greffes pulmonaires en mucoviscidose à l'APHP, Redha Souilamas, mène des travaux de recherche sur la transplantation pulmonaire.*

*Il a déjà pratiqué plus de 100 transplantations pulmonaires chez des patients atteints de mucoviscidose de septembre 2004 à aujourd'hui.*

### Objectifs et enjeux :

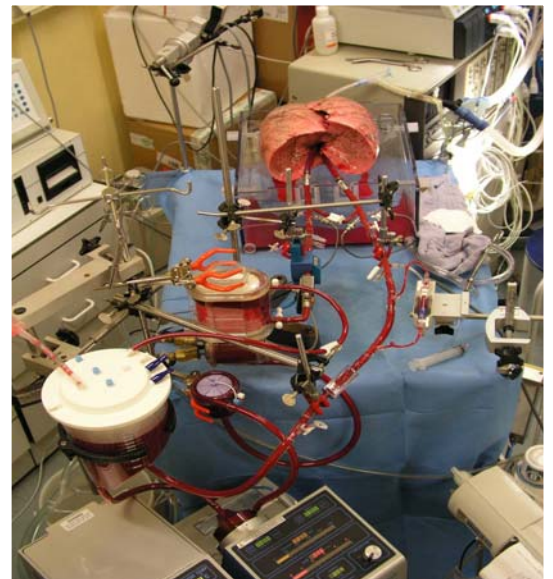
Le manque de greffons entraîne des décès de patients sur liste d'attente.

Ce projet vise à utiliser la technique d'évaluation et de reconditionnement Ex-Vivo sur les greffons marginaux non acceptés pour la greffe. C'est-à-dire que des greffons jusque là non utilisés, car considérés comme incompatibles, pourraient être ainsi reconditionnés dans un « appareil » spécifique. *(voir photo)*

La procédure sera appliquée à des greffons pulmonaires non acceptés pour la transplantation, selon les critères de sélection actuels français dans le cadre d'un prélèvement multi-organes classique.

Cette technique, déjà utilisée en Suède et au Etats-Unis, a permis de greffer des patients avec des greffons reconditionnés.

Ce projet a pour but de valider et de démontrer sa faisabilité en France. L'étude est à visée expérimentale sur des greffons humains sans implantation et durera 3 ans.



### Bénéfices attendus pour le patient :

Cette technique permettrait à terme, après évaluation des résultats, une application thérapeutique pour répondre aux difficultés spécifiques de la transplantation pulmonaire et ainsi diminuer la mortalité sur liste d'attente.

En effet, grâce à cette technique, de nombreuses avancées seraient possibles :

- augmentation du nombre de greffons grâce aux greffons devenus compatibles une fois reconditionnés.
- allongement du délai entre le prélèvement des organes et la transplantation chez le patient ; ainsi, les organes pourraient-ils être acheminés depuis des sites de prélèvement éloignés.

A plus long terme, ce projet pourrait démontrer scientifiquement la faisabilité et l'intérêt d'une transplantation de greffons pulmonaires issus de donneurs décédés par arrêt cardiaque (non autorisée actuellement en France).

► **Projet de recherche des indicateurs pour diagnostiquer le rejet humoral**

Thématique concernée : Rejet aigu et dysfonctionnement chronique du greffon

Projet coordonné par le Pr Marc Stern à l'hôpital Foch à Suresnes (Ile-de-France).

*Pneumologue, le Pr. Marc Stern, dirige l'unité de pneumologie et de transplantation pulmonaire de l'hôpital Foch depuis 2003.*

Objectifs et enjeux :

Le rejet humoral est un des mécanismes immunitaires qui engendre un rejet du greffon.

Le rejet humoral est connu en transplantation rénale mais peu en transplantation pulmonaire. En conséquence, il est très difficile de traiter ce type de rejet qui apparaît dans les premiers mois qui suivent une transplantation pulmonaire.

Le but de ce projet est d'améliorer les connaissances sur le rejet humoral et d'en comprendre les causes et les incidences. Cette étude se réalisera en collaboration avec un échantillon représentatif de 100 patients transplantés pulmonaires au cours de leur première année de greffe. La durée de suivi des patients sera donc de 12 mois mais l'étude durera 36 mois (3 ans).

Bénéfices attendus pour le patient :

Les connaissances qui seront apportées sur le rejet humoral permettront de détecter le plus tôt possible les signes de ce type de rejet, et ainsi traiter le patient greffé et minimiser au maximum les complications liées au rejet.

## 2.4. 15 autres projets soutenus

Ce programme de recherche regroupe des projets portants sur les 5 thématiques majeures identifiées en matière de transplantation pulmonaire.

Thématique concernée	Titre du projet	Coordinateur du projet	Lieu du projet
<b>Facteurs liés à la survie après la transplantation (liste d'attente et sélection)</b>	Les représentations de la transplantation chez les patients et les professionnels de santé	Valérie David	Nantes
	Facteurs prédictifs de survie des patients atteints de mucoviscidose inscrits sur liste d'attente	Isabelle Sermet Dominique Grenet Reem Kanaan	Paris
	Analyse des interactions entre le profil de reproduction EBV et la réponse cellulaire EBV-spécifique chez le transplanté séronégatif	Jérôme Le Goff	Paris
<b>Période per et péri-opératoire (depuis le prélèvement du greffon jusqu'à la transplantation)</b>	Evaluation ex-vivo après le reconditionnement d'un poumon gauche sur cœur arrêté prélevé sur un modèle porcin	Sacha Mussot	Le Plessis Robinson

<b>Rejet aigu et dysfonctionnement chronique du greffon</b>	Transplantation pulmonaire : rôle de l'immunité spécifique de CMV dans le rejet aigu et chronique	Victor Appay	Paris
	Polymorphisme génétique et évaluation clinique après transplantation pulmonaire	Christophe Baron	Tours
	Etude prospective du rôle de la molécule HLA-G dans la tolérance d'une greffe pulmonaire	Olivier Brugière	Paris
	Rôle de CLEC-1, un récepteur de lectine de type C, dans la tolérance immunitaire de la greffe	Elise Chiffolleau	Nantes
	Inhibiteurs MSK1 pour combattre la bronchiolite oblitérante	Nelly Frossard	Strasbourg
	Induction d'une tolérance chez le primate après blocage des interactions entre CD40/CD40L et CD28/B7 par transfert de gène	Brigitte Le Mauff - Bernard Vanhove	Nantes
<b>Evaluation de nouvelles stratégies d'immunosuppression</b>	Approches pharmacologiques pour gérer les antifongiques azole chez les patients mucoviscidiques transplantés pulmonaires : MUCAZOLIS	Eliane Billaud	Paris
	Ajustement bayésien des doses d'immunosuppresseurs après transplantation pulmonaire : BASALT	Pierre Marquet	Limoges
	Test multiplex "IMMUNOSUP" : analyse simultanée d'une série de biomarqueurs pour le suivi de l'immunosuppression	Sylvia Sanquer	Paris
<b>Qualité de vie des patients transplantés</b>	Education thérapeutique des patients mucoviscidiques transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires	Valérie David	Nantes
	Le fonctionnement psychosomatique des patients atteints de mucoviscidose confrontés à la transplantation pulmonaire – les facteurs psychiques favorables à la survie	Sophie Legros - Roussel	Ouistreham

## 3. 28 septembre 2008, les Virades de l'espoir : une source de financement indispensable pour la recherche contre la mucoviscidose

### 3.1. 24<sup>e</sup> édition des Virades de l'espoir : 480 manifestations placées sous le signe de la solidarité

Le 28 septembre, toute la France sera mobilisée contre la mucoviscidose à l'occasion d'une journée d'action : les Virades de l'espoir. Le but des Virades de l'espoir est de sensibiliser le grand public et collecter des fonds pour vaincre la mucoviscidose.

#### ➤ Une incroyable mobilisation autour du même combat

Lors de cette journée, tous les acteurs de la lutte contre la mucoviscidose seront plus que jamais unis. Des chercheurs, des soignants, des patients, des familles de patients, des donateurs, des bénévoles etc., toute cette communauté unique est regroupée dans un esprit de solidarité autour d'un même objectif : vaincre la mucoviscidose.

Les Virades de l'espoir sont de grandes fêtes conviviales, avec les animations les plus diverses. Elles réunissent :

- 1 million de personnes
- 100 000 enfants et jeunes de 6 à 25 ans
- 20 000 entreprises et partenaires
- 30 000 bénévoles dans toute la France la journée du 28 septembre

Pour tous, un mot d'ordre : donner son souffle pour ceux qui en manquent.

Chacun peut accomplir un effort physique à sa mesure en apportant des dons recueillis auprès de son entourage et/ou un don personnel.

Traditionnellement, chaque Virade se termine par un lâcher de ballons, symbole de souffle et porteur d'espoir.

#### «Rejoignez le combat», Vaincre la Mucoviscidose lance une nouvelle campagne de communication

Les Virades de l'espoir seront annoncées par un spot TV de 20 secondes diffusé à partir du 22 septembre sur les chaînes de télévision. Le spot représente une armée de marcheurs, composée de tous les acteurs de la « communauté mucoviscidose » et invitera à participer aux Virades de l'espoir. Ce spot peut être consulté sur [www.vaincrelamuco.org](http://www.vaincrelamuco.org)

Cette année est marquée par plus de 40 Virades supplémentaires.

6 nouveaux départements (Corse, Nièvre, Pyrénées Orientales, Haute-Saône, Vaucluse et Vosges) ont rejoint les Virades de l'espoir, aujourd'hui présentes dans 85 départements au total.

Les « sites Virades » se multiplient dans toute la France, ainsi chacun peut facilement trouver une Virade près de chez soi.

#### ➤ Les Virades de l'espoir : la moitié du budget de Vaincre la Mucoviscidose

Les Virades de l'espoir constituent un rendez-vous essentiel pour les 6000 malades touchés par la mucoviscidose. Grâce aux Virades, Vaincre la Mucoviscidose finance des projets en matière de recherche mais également d'amélioration des soins, ainsi que des actions sociales pour aider les malades à vivre mieux.

#### Plusieurs façons d'agir :

➔ **Participez et donnez votre souffle** dans l'une des 480 Virades de France - Pour trouver la Virade la plus proche de chez vous, connaître le programme, les activités : [www.vaincrelamuco.org](http://www.vaincrelamuco.org)

➔ **Soutenez les Virades de l'espoir en faisant un don :**

- par chèque à l'ordre de Vaincre la Mucoviscidose, 181 rue de Tolbiac, 75013 Paris
- sur [www.vaincrelamuco.org](http://www.vaincrelamuco.org)
- au 01 40 78 91 91

### **3.2. Témoignages de chercheurs : « Les Virades sont essentielles pour la recherche »**

Les fonds récoltés pendant les Virades de l'espoir permettent à Vaincre la Mucoviscidose de financer notamment des projets de recherche innovants et porteurs d'espoir. Les chercheurs mettent toutes leurs compétences dans la lutte contre la mucoviscidose. Mais leur engagement ne se cantonne pas à leurs recherches en laboratoire, ils participent aux actions de Vaincre la Mucoviscidose et notamment aux Virades de l'espoir. Deux chercheurs nous en parlent.

#### **► Cristelle Coraux, chercheur à INSERM U514 et au CHU Maison Blanche à Reims**

« Les Virades de l'espoir sont une grande fête de la solidarité, c'est l'occasion de rencontrer les familles, et tous les membres de l'association locale qui œuvrent contre la maladie. Je passe la majeure partie de mon temps enfermée dans mon laboratoire, avec des boîtes de cultures cellulaires et donc sans rapport direct avec les malades, avec la pathologie. Les virades me permettent d'avoir un autre regard sur la maladie.

Il est important pour nous chercheurs de donner de notre temps, de notre souffle, et aussi de notre argent pour les patients. C'est la moindre des choses. Tous les membres de l'équipe qui travaillent avec moi dans le laboratoire participent aux Virades de l'espoir, c'est comme une tradition que tous suivent avec grand plaisir. Nous faisons tous partie de la communauté « mucoviscidose ».

Cette année, en plus d'aller marcher ou faire du vélo avec les autres participants, nous avons décidé de tenir un stand, pour montrer « en vrai » notre travail au grand public. Nous souhaitons montrer concrètement à quoi servent les dons faits à Vaincre la Mucoviscidose.

Lorsqu'au laboratoire, les résultats attendus ne viennent pas assez vite, les Virades sont aussi une grande source de remotivation. Elles portent très bien leur nom : les Virades de l'espoir. »

#### **► Frédéric Becq, Professeur de physiologie à l'Université de Poitiers et chercheur**

« Aujourd'hui nous avons des pistes sérieuses, il y a un réel espoir du fait de l'accumulation des connaissances, des travaux réalisés et des progrès techniques. Mais la recherche coûte très cher.

Les financements octroyés par Vaincre la Mucoviscidose nous permettent d'acheter des machines, des réactifs et d'ouvrir des postes de doctorant ; ainsi nos équipes peuvent être renforcées par de nouveaux membres. Concrètement, nous avons besoin de financement pour réaliser nos recherches.

Tous les efforts que les bénévoles déploient pour permettre aux Virades de l'espoir d'exister et la générosité des participants, nous permettent de réaliser nos travaux.

Je me rends chaque année à la Virade de l'espoir de ma région. Je rencontre des patients, des bénévoles, c'est toujours un plaisir pour moi de rencontrer ces gens formidables.

Les chercheurs ont besoin de fonds pour travailler, sans apport financier aucune recherche ne serait possible. »

## Annexe 1

### Agir contre la mucoviscidose : Vaincre la Mucoviscidose, une association de parents et de patients, membre du Comité de la Charte

Créée en 1965, son conseil d'administration est composé en priorité de parents et de patients, mais également de médecins, de chercheurs, de sympathisants, tous bénévoles. L'activité quotidienne est animée par des bénévoles et des salariés permanents autour d'un objectif unique : vaincre la mucoviscidose. L'association dispose de 34 délégations régionales assurées par des bénévoles. Reconnue d'utilité publique, elle est également membre du Comité de la Charte de déontologie et se soumet donc annuellement au contrôle de cet organisme, s'engageant à respecter les principes de transparence définis par celui-ci.

#### Ses missions :

- **Guérir** la mucoviscidose en soutenant et en finançant la recherche : **79 projets de recherche financés en 2008.**
- **Soigner** la mucoviscidose en améliorant la qualité des soins : **90 postes hospitaliers spécialisés sont financés par l'association en 2008.**
- **Vivre mieux** avec la mucoviscidose en améliorant la qualité de vie des patients.
- **Sensibiliser** le grand public à la mucoviscidose et informer parents et patients.

#### Vaincre la Mucoviscidose vit à 95 % de la générosité du public et des partenaires

L'association consacre **33 % des dons à la recherche**. Toutes les stratégies de recherche fondamentale et clinique sont financées : la génétique et la thérapie génique, la biologie cellulaire et la biologie CFTR, l'infection et l'inflammation ainsi que la transplantation.

Un soutien particulier est également apporté aux jeunes chercheurs au travers du financement de 30 doctorants et 12 post-doctorants.

## Annexe 2

### Le point sur les autres pistes de recherche en France et dans le monde

#### → En France

Pour rappel, 80 projets de recherche fondamentale et clinique sont financés chaque année par Vaincre la Mucoviscidose.

#### **Zoom sur l'essai clinique de phase II du Miglustat (thérapie de la protéine)**

En septembre 2007, le laboratoire Actelion a annoncé le lancement d'un essai clinique de phase 2 pour la molécule Miglustat.

Vaincre la Mucoviscidose a financé une grande partie de la recherche ayant abouti à la découverte du potentiel thérapeutique de cette molécule dans la mucoviscidose.

A l'occasion de la conférence européenne à Prague en juin dernier, l'association a été informée par Actelion du transfert de l'essai clinique, initié en Espagne, en Belgique, suite à des difficultés méthodologiques et techniques. Le laboratoire Actelion a indiqué que les conclusions ne devraient pas être trop retardées pour autant et seraient disponibles au premier trimestre 2009. Enfin, Actelion a précisé qu'aucun effet secondaire n'a été constaté à ce stade de l'étude.

Si les résultats sont concluants, l'efficacité du Miglustat devra être validée par une étude de phase III de grande envergure, c'est-à-dire avec la mobilisation d'un plus grand nombre de patients. Vaincre la Mucoviscidose suit avec attention cet essai porteur d'espoir.

#### **2009 : le 32<sup>e</sup> congrès européen sur la mucoviscidose aura lieu à Brest du 10 au 13 juin**

Pas moins de 1 500 spécialistes de la mucoviscidose sont attendus à Brest pour le congrès européen de la mucoviscidose.

Ce congrès consacré à la mucoviscidose rassemble l'ensemble de la communauté mucoviscidose : des patients, des soignants et des chercheurs.

Vaincre la Mucoviscidose reviendra au cours de cette année sur cet événement très attendu.

#### → Les essais cliniques les plus avancés dans le monde

Des progrès sont attendus au regard de l'amélioration des traitements tant symptomatiques qu'étiologiques (origine de la maladie) :

- traitement des symptômes ou des conséquences de la maladie : lutte contre l'infection et l'inflammation, fonctionnements du système digestif, fluidifiant du mucus, transplantation pulmonaire, thérapie cellulaire.
- traitement de l'origine de la maladie : thérapie génique et thérapie de la protéine.

<b>Traitements des symptômes</b>			
<b>Drainage</b>	Sérum salé hypertonique	Phase 3	Etats-Unis/ Australie
	Poudre sèche de mannitol	Phase 3	Europe
<b>Infections microbiennes</b>	Nouvelle tobramycine	Phase 3	Europe
	Poudres à inhaler (colimycine, amikacine...)	A différents stades selon l'antibiotique	Etats-Unis/Europe
<b>Lutte contre l'inflammation</b>	N-acétylcystéine à haute dose	Phase 1	Etats-Unis
	DHA Acides gras (oméga 3)	Phase 2	Etats-Unis

<b>Traitements de l'origine de la maladie</b>			
<b>Thérapie génique</b>	Nouveaux vecteurs	Lancement d'un essai de phase 2 en 2009	Europe
<b>Contournement mutation stop – thérapie de la protéine</b>	PTC 124	Phase 2 chez l'enfant en cours Phase 3 en préparation	Europe/Israël/Etats-unis
<b>Correcteur de CFTR - thérapie de la protéine</b>	Miglustat	Phase 2	Europe
<b>Activateur de CFTR - thérapie de la protéine</b>	VX770	Phase 2	Etats-Unis
<b>Activateur de canal chlore - thérapie de la protéine</b>	Denufosol	Phase 3	Europe/Etats-Unis
	Moli 1901	Phase 2	Europe/Etats-Unis

## Annexe 3

### La mucoviscidose : une maladie grave qui touche 6 000 patients

#### → Le point sur cette maladie qui détruit les poumons

→ La mucoviscidose est une maladie génétique mortelle qui détruit les poumons.

→ Une maladie très grave qui ne se voit pas mais « tue » à petit feu les malades en détruisant leurs poumons.

La mucoviscidose provoque un épaissement du mucus qui tapisse les bronches et les canaux du pancréas et favorise ainsi infections pulmonaires et troubles digestifs. Les infections pulmonaires à répétition engendrent une dégradation progressive et irréversible des poumons.

→ Contre des troubles respiratoires et digestifs très lourds, une vie quotidienne pénible et astreignante : médicaments, soins, traitements hospitaliers.

→ À ce jour, une seule alternative pour prolonger la vie des patients : la greffe des poumons.

La greffe reste aujourd'hui le seul espoir de prolonger la vie des patients très atteints. Cette opération, très lourde, ne permet cependant pas la guérison.

- **2 millions de Français** sont, sans le savoir, porteurs sains du gène de la mucoviscidose.
- Si 2 parents sont porteurs sains, à chaque naissance le risque pour un enfant d'être atteint de mucoviscidose est de 1 sur 4.
- On compte **6 000 patients** en France aujourd'hui.
- **L'âge moyen de décès n'est que de 24 ans** (mais il y a quelques années les patients décédaient avant l'âge adulte, et avant 10 ans dans les années 60).
- En revanche, **l'évolution des soins et de la recherche laisse espérer** pour ceux qui naissent aujourd'hui une espérance de vie moyenne estimée à 46 ans et plus encore, si la recherche continue d'avancer !!!
- **Pas un jour sans soins !**
- **1h30 à 6h de soins quotidiens selon l'état de santé** du patient : kinésithérapie respiratoire, aérosols...
- **20 gélules médicamenteuses** en moyenne par jour.
- **En période de surinfection, cure antibiotique par voie intraveineuse** sur des périodes de 14 à 21 jours tous les 3 à 4 mois.

→ **Des soins lourds et contraignants**

Traitements	Période « normale »	Période de surinfection
Durée des traitements	1h30 / jour	6h / jour
Kinésithérapie sous la forme de massages thoraciques favorisant le drainage des bronches (20' minimum / séance)	1 fois / jour	1 à 3 fois / jour
Aérosolthérapie (10' à 15' d'aérosol, plus le temps de montage et de nettoyage)	1 à 2 fois / jour	2 fois / jour
Traitement par voie orale (extraits pancréatiques pour digérer, vitamines, médicaments pour le foie, contre des microbes, etc.)	20 gélules en moyenne / jour	20 à 40 gélules / jour
<b>Cure intraveineuse</b> <b>En perfusion continue ou en 3 fois par jour (30' à 90') ; à l'hôpital ou à domicile</b>	Pas de cure	Cure d'antibiotiques par voie intraveineuse, 14 à 21 jours tous les 3 à 4 mois

→ **Examens et suivi médical**

**Tous les 2 à 3 mois, chaque patient se rend au CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) pour une visite de suivi, qui dure une demi-journée. Et, une fois par an, a lieu un bilan complet, qui nécessite une journée complète.**

**La visite de suivi :** discussion avec l'infirmière coordinatrice sur les événements depuis la dernière visite, prise de poids et de taille, mesure du souffle, séance de kinésithérapie, prélèvement bronchique, visite avec le médecin. Auscultation : poumons, gorge, ventre.

**Le bilan annuel :** il reprend tous les examens des visites de suivi, avec une mesure du souffle plus complète. A cela s'ajoutent des examens supplémentaires : prise de sang, radio des poumons, échographie du système digestif, examen ORL, mesure du taux de graisse dans les selles (pour adapter le médicament nécessaire à la digestion), bilan diététique. Plus, éventuellement, entretien avec un psychologue et une assistante sociale.

## → **Les aggravations**

### **Plus de la moitié des patients développe un diabète**

Dans la mucoviscidose, la destruction du pancréas aboutit au diabète. Le processus est lent et le plus souvent sans autre symptôme que l'amaigrissement. Le nombre de patients diabétiques augmente avec l'âge et la majorité le devient.

### **6% des patients ont recours à l'assistance nutritionnelle au long cours**

En cas de dégradation des paramètres nutritionnels, la nutrition entérale devient nécessaire. Cette assistance nutritive nécessite une hospitalisation pour sa mise en place. Elle est réalisée soit via une sonde naso-gastrique (tube qui passe par le nez et qui est relié directement à l'estomac), soit, pour la majorité des cas, grâce à une gastrostomie (incision au niveau du ventre qui permet une communication directe avec l'estomac ; fermée par un "bouton", on y raccorde des poches de nutriments pour assurer l'alimentation du patient).

### **15% des adultes et 5% des adolescents ont besoin d'une assistance respiratoire**

Quand le poumon n'assure plus ses fonctions (apporter l'oxygène et éliminer le gaz carbonique), le traitement s'alourdit considérablement. Les patients sont alors sous oxygène jusqu'à 24 heures sur 24, grâce à une bouteille d'oxygène reliée à leur nez par un tube. 5% des patients, tous âges confondus, ont en plus recours à la ventilation non invasive, qui requiert le port d'un masque, relié à une machine qui pallie l'activité déficiente des poumons).

### **20% des patients ont un cathéter greffé sous la peau pour faciliter les perfusions**

En cas d'infections chroniques, les cures d'antibiothérapie par voie intraveineuse peuvent être très rapprochées, voire continues. Pour permettre cela sans abîmer les veines, les patients se font greffer un cathéter à chambre implantable sous la peau : c'est un petit boîtier en caoutchouc branché directement sur une grosse veine jusqu'au cœur, ce qui améliore le confort du patient en évitant de le piquer à plusieurs reprises.

### **Plus de 100 patients candidats à la greffe des poumons**

Les critères d'indications sont nombreux : insuffisance respiratoire, résistance aux antibiotiques, risques de complications menaçantes, traitement maximal, altération de la qualité de vie... En résumé, lorsque la vie des patients paraît en danger à court terme, la greffe devient la seule thérapeutique possible.

### **Une perte auditive due à certains antibiotiques**

Certains patients doivent de ce fait porter un appareil auditif.