

HIGHLIGHT NACFC 2018

DENVER 18 - 20 Octobre

« L'ESSENTIEL À RETENIR »

Sous l'égide des sociétés savantes :



Sommaire 1/3

- Comité Scientifique
- Revue de l'année
 - Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle
- Avancées des sciences fondamentales vers une guérison de la mucoviscidose en "une fois"
 - Correction du CFTR par le gène CRISPR Cas 9 associé à un vecteur viral.
 - Correction génétique comme traitement en cas de diagnostic de mucoviscidose pendant la grossesse.
- Transport des Ions, Fluides & Mucus au niveau des voies aériennes
 - Activation de l'anhydrase carbonique restore la régulation cellulaire dans la mucoviscidose
- Le diabète associé à la mucoviscidose au cours de la vie
 - Traitement du diabète associé à la mucoviscidose

Sommaire 2/3

- Spectre de la maladie Muco-obstructive des voies respiratoires dans la mucoviscidose
 - Dysfonction glandulaire de la muqueuse respiratoire : mèches, filaments et autres constituants
 - Lien entre mucus et inflammation
 - Mucus et atteinte précoce de la mucoviscidose
- Épidémiologie et Recherche des services de santé
 - Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada
- Progrès & Promesses des Modulateurs de CFTR en développement
 - Nucléotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage
 - Translecture des codons stop anormaux : où en est-on ?

Comité scientifique

- Pr Isabelle Sermet Gaudelus – Paris
- Pr Isabelle Fajac – Paris
- Dr Sébastien Kiefer – Nancy
- Dr Cathy Llerena – Grenoble
- Dr Bruno Ravoninjatovo – Reims
- Dr Quitterie Reynaud – Lyon

[Retour sommaire](#)



Symposium S03: Revue de l'année

Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle



Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle

EFFICACITÉ

Horsley, A.R. CFTR modulators: review for clinicians. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S46-S47 [Abstract S03.1]

- lumacaftor/ivacaftor dans les essais cliniques de phase 3 :
 - Gain sur la fonction respiratoire appréciée par le VEMS: 3% voire plus de 10% chez 25% des patients.
 - Réduction d'un tiers de la fréquence des exacerbations¹.
 - Pas d'effet sur le diabète ou la glycémie, contrairement à l'ivacaftor.
- En vie réelle :
 - Faible amélioration du VEMS mais grande variabilité de réponse : de -39% à +20%.
 - Pas d'élément clinique ou paraclinique permettant de prédire la réponse respiratoire au traitement.
 - Baisse de la fréquence des exacerbations².
 - Chez l'enfant : Gain sur la fonction respiratoire et réduction des exacerbations faibles, mais peut simplement refléter une maladie encore peu sévère³.

¹ Wainwright et al, *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-31

² Jennings et al, *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(11):1662-6

³ Ratjen et al, *Lancet Resp*. 2017;5(7):557-67.

Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle

Horsley, A.R. CFTR modulators: review for clinicians. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S46-S47 [Abstract S03.1]

TOLÉRANCE

■ Dans les essais cliniques :

- Mieux toléré que dans la vraie vie¹.
- Arrêt de traitement en raison d'un effet indésirable dans 4% des cas.

■ En vie réelle :

- Événement indésirable le plus souvent observé : sensation d'oppression thoracique².
- Entraîne l'arrêt du traitement chez 24% des patients sévères².
- Chez les patients sévères : sensation de gêne ou d'oppression thoracique moins fréquente et moins sévère quand le traitement est commencé à demi dose³.
- Meilleure tolérance chez l'enfant que chez l'adulte⁴.
 - > peu d'arrêts de traitement.

¹ Horsley A, et al. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):311-2.

² Jennings et al, *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(11):1662-6

³ Taylor-Cousar et al, *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):228-35.

⁴ Ratjen et al, *Lancet Resp.* 2017;5(7):557-67.

Workshop W08: Avancées des sciences fondamentales vers une guérison de la mucoviscidose en "une fois"

Correction du CFTR par le gène CRISPR Cas 9 associé à un vecteur viral.



Correction du CFTR par le gène CRISPR Cas 9 associé à un vecteur viral.

Xia, E et al. Developing a safe method for Crispr-Cas9 mediated CFTR correction. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S221-S222 [Poster 198]

- Le système CRISPR-cas9 : technique d'édition de gène
 - Permet de couper une séquence spécifique d'ADN afin de la remplacer par une autre.
 - Permettrait de traiter l'origine de la maladie qu'importe le type de mutation, fréquente ou rare, en corrigeant de façon permanente le gène CFTR déficient.
- La protéine CRISPR est une protéine étrangère au système immunitaire
 - Risque que les cellules transfectées soient éliminées si on ne diminue pas son expression.
- Pour surmonter ces difficultés => test d'un vecteur de type adénoviral (Helper dépendant D-Ad/HD-Ad) pouvant intégrer des gènes de donneurs de grande taille (6 kb à 8 kb) dans le locus humain quand il est associé au CRISPR-cas9.

[Retour sommaire](#)

Correction du CFTR par le gène CRISPR Cas 9 associé à un vecteur viral.

Xia, E et al. Developing a safe method for Crispr-Cas9 mediated CFTR correction. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S221-S222 [Poster 198]

- Clonage de l'ADN du donneur et le système CRISPR-cas9 dans le squelette plasmidique du vecteur HD-ad :
 - Intégration optimale (10%) pour des bras d'homologie de 4kb.
 - Moins efficace pour les bras d'homologie plus courts.
- Intégration du gène CFTR grâce au vecteur HD-Ad dans le locus humain dans les cellules IB3 et A549:
 - Mesure par PCR et western Blot de l'expression résiduelle du CRISPR, responsable de l'apparition éventuelle d'une réponse antigénique:
 - > Très faible dès le neuvième jour d'administration,
 - > En revanche, CFTR exprimé dans 8 à 10% des cellules.

[Retour sommaire](#)



Correction du CFTR par le gène CRISPR Cas 9 associé à un vecteur viral.

Xia, E et al. Developing a safe method for Crispr-Cas9 mediated CFTR correction. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S221-S222 [Poster 198]

- Le vecteur HD-Ad est donc un système efficace et sûr pour l'intégration génique médiée par CRISPR-cas9 *in vitro*.
- Premiers tests *in vivo* sur la muqueuse nasale de la souris : bonne efficacité du vecteur pour le passage de l'épithélium respiratoire malgré le mucus.
- Prochaine étape : Administration *in vivo* dans la muqueuse bronchique humaine et évaluation de l'accès aux cellules basales ainsi que l'efficacité de la transduction, c'est-à-dire le % de transcrits de CFTR restaurés par cellules transduites.

[Retour sommaire](#)

Correction génétique comme traitement en cas de diagnostic de mucoviscidose pendant la grossesse.

Riccardi, A. In Utero gene editing as a treatment for CF. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S222 [Poster 199]

■ Contexte

- Le bébé atteint de mucoviscidose présente dès la naissance une maladie multisystémique. Corriger la dysfonction de CFTR in utero permettrait d'éviter ces dysfonctions d'organe.
- Les nouveaux tests génétiques à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel permettent un diagnostic prénatal dès 7 semaines de gestation¹
- Des nanoparticules biodégradables (NP) conjuguées à de l'ADN Wild Type, administrées par voie topique sur la muqueuse nasale de la souris F508del ont déjà fait la preuve d'une correction génétique².

■ Objectif

- Evaluer l'effet correcteur sur CFTR de nanoparticules chargées d'acides nucléiques peptidiques (PNA) et d'ADN de donneur chez des souris au cours de leur développement fœtal.

¹ Nature. 2012;487:320-4

² Mc Neer et al. *Nat Comm* 2015, 6 :6952

Correction génétique comme traitement en cas de diagnostic de mucoviscidose pendant la grossesse.

Riccardi, A. In Utero gene editing as a treatment for CF. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S222 [Poster 199]

■ Méthodes

→ Administration de NP fluorescentes à la souris gestante entre 15 et 18 semaines de gestation par voie intraveineuse ou intra-amniotique¹.

■ Résultats

→ Administration intraveineuse (IV) :

> bien tolérée et permet une diffusion des NP à tous les organes, et notamment dans le poumon foetal.

→ Administration intra-amniotique (IA) :

> Accumulation des NP spécifiquement au niveau du poumon foetal, et de l'intestin en cas d'administration à un âge gestationnel > à l'acquisition de la déglutition et la respiration.

→ Intégration génique moins efficace par voie IA que par voie IV.

¹ Ricciardi et al. *Nat Comm* 2018

Correction génétique comme traitement en cas de diagnostic de mucoviscidose pendant la grossesse.

Riccardi, A. In Utero gene editing as a treatment for CF. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S222 [Poster 199]

■ Résultats (suite)

→ Administration *in utero* à des souris fœtales F508del :

- > Entraîne une correction significative de la mutation et de l'activité fonctionnelle du CFTR après traitement à la fois intra-amniotique et intraveineuse.
- > Mesures à long terme (4 mois pour la différence de potentiel nasal, 8 mois pour l'atteinte intestinale en chambre de Ussing) comparables à celles des souris de type sauvage.
- > Diminution du nombre de cellules dans le lavage broncho-alvéolaire à 8 mois => impact anti-inflammatoire.

- Conclusion : Il s'agit de la première correction intra-utérine d'une mutation de CFTR. Cette intervention pourrait être étendue au traitement de nombreuses mutations, reste à voir sa faisabilité *in vivo* chez l'homme.

Session W01: Transport des Ions, Fluides & Mucus au niveau des voies aériennes

Activation de l'anhydrase carbonique
restore la régulation cellulaire dans la
mucoviscidose.



Activation de l'anhydrase carbonique restaure la régulation cellulaire dans la mucoviscidose

Boyne, K et al. Activation of carbonic anhydrase leads to restored cell regulation in cystic fibrosis. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S172 [Poster 68]

■ Introduction

- Les patients ayant un déficit en anhydrase carbonique (AC) ont une présentation clinique comparable à celle de la mucoviscidose¹.
- Quel est le rôle de l'anhydrase carbonique dans la mucoviscidose, et notamment dans la signalisation cellulaire car l'AC est un senseur du bicarbonate intracellulaire et un producteur d'AMPc ?
- L'augmentation de l'AMPc active ses protéines effectrices, notamment l'échangeur protéique activé par cAMP (EPAC), un facteur d'élongation de tubules. La désorganisation des tubules induit une cascade de signalisation à l'origine de l'activation des voies inflammatoires et d'un défaut de transport intracellulaire, notamment celui du cholestérol.

¹ Lee et al, *Hum Mol Genetics* 2016

Activation de l'anhydrase carbonique restaure la régulation cellulaire dans la mucoviscidose

Boyne, K et al. Activation of carbonic anhydrase leads to restored cell regulation in cystic fibrosis. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S172 [Poster 68]

■ Résultats :

- Diminution de l'expression transcriptionnelle et protéique de l'AC dans des cultures primaires nasales humaines et murines avec mutations du gène de CFTR.
- Régulation de l'expression de l'AC2 par CFTR :
 - > Réduction de son expression par l'inhibiteur spécifique de CFTR, inh172,
 - > Augmentation par VX-809 dans les cellules primaires F508Del homozygotes.
- Etude de la régulation d'AC2 car localisation intracellulaire et très forte expression :
 - > Activation par la L-phenylalanine => restaure le transport de cholestérol, l'élongation des microtubules et la production d'AMPc.
 - > Inhibition de l'adénylcyclase par KH7 : Processus d'activation de l'AC bloqué par l'iSon annulation réplique le défaut de transport endosomal.

- Conclusion : la dérégulation de l'anhydrase carbonique serait un des mécanismes du phénotype de mucoviscidose cellulaire.

[Retour sommaire](#)

Session S02: Le diabète associé à la mucoviscidose au cours de la vie

Traitement du diabète de la mucoviscidose



Traitement du diabète associé à la mucoviscidose

Yoon, J. Treatment of cystic fibrosis-related diabetes. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S44-S45 [Abstract S02.4]

- Objectif principal du traitement du diabète de la mucoviscidose (DM) :
 - Préserver la fonction respiratoire.
 - Optimiser l'état nutritionnel.
- Recommandations internationales de prise en charge du DM :
 - Objectifs glycémique et d'HbA1c similaires à ceux du diabète de type I ou 2.
 - **Insuline** : seul traitement recommandé, notamment pour ses effets anaboliques.
 - > L'insulinothérapie est associée à une amélioration de la fonction respiratoire, de l'IMC et la réduction du nombre d'exacerbations.
 - En absence d'hyperglycémie à jeun: injection préprandiale d'insuline rapide en fonction des apports.
 - En cas d'hyperglycémie à jeun : le schéma basal/bolus est utile.

[Retour sommaire](#)



Traitement du diabète associé à la mucoviscidose

Yoon, J. Treatment of cystic fibrosis-related diabetes. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S44-S45 [Abstract S02.4]

■ Recommandations (suite)

- Les pompes à insuline peuvent aider en cas de prises alimentaires irrégulières et complexes, mais gestion souvent lourde pour les patients.
- En cas de nutrition entérale : majorer l'insulinothérapie.
- En cas de corticothérapie : majorer l'insulinothérapie de 1 unité NPH d'insuline pour 5 mg de cortisone.

■ Autres traitements du DM évalués dans les essais cliniques :

- Antidiabétiques oraux rarement évalués dans la mucoviscidose.
 - > Repaglinide évalué dans quelques RCTs : amélioration de l'IMC à 6 mois, mais non persistante à 12 mois, contrairement à l'insuline.
 - > Autre étude non contrôlée : pas de bénéfice de repaglinide à 24 mois par rapport à l'insuline, notamment nutritionnel.

Traitement du diabète de la mucoviscidose

Yoon, J. Treatment of cystic fibrosis-related diabetes. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S44-S45 [Abstract S02.4]

- **Agonistes du récepteur glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4 ou gliptines)** : pas adaptés pour la mucoviscidose car provoquent une perte de poids.
- **Modulateurs du CFTR (notamment ivacaftor)** : pourraient être associés à une augmentation de la sécrétion d'insuline.
- **Transplantation d'îlots pancréatiques** :
 - > Toujours en cours d'évaluation.
 - > Ne permet pas toujours l'arrêt de l'insulinothérapie.
 - > Nécessite un traitement immunosuppresseur.
 - > Une étude a toutefois évalué l'efficacité d'un système de capsule contenant des cellules précurseurs d'îlots ne nécessitant pas d'immunosuppression.
- **Conclusion** : L'ensemble de cette panoplie constitue un arsenal thérapeutique varié qui peut être adapté aux différentes situations.

[Retour sommaire](#)

Session S09: Spectre de la maladie Muco-obstructive des voies respiratoires dans la mucoviscidose

Dysfonction glandulaire de la muqueuse respiratoire : mèches, filaments et autres constituants.



Dysfonction glandulaire de la muqueuse respiratoire : mèches, filaments et autres constituants

Stoltz, DA et al. Airway gland dysfunction: strands, threads, submucosal glands and other players. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S72-S73 [Abstract S09.1]

- La physiopathologie de la mucoviscidose met en jeu un défaut de la bactéricidie du liquide de surface et la présence d'un mucus hypervisqueux altérant la clairance du mucus.
- Modèle porcin :
 - très proche de la maladie humaine
 - a permis de mieux comprendre ces mécanismes, en étudiant *in vivo* le transport mucociliaire (TMC) au niveau de la trachée.
 - > A l'état basal, pas de différence du TMC entre le modèle sain et malade
 - > Stimulation cholinergique de la production du mucus : accumulation du mucus.

Dysfonction glandulaire de la muqueuse respiratoire : mèches, filaments et autres constituants

Stoltz, DA et al. Airway gland dysfunction: strands, threads, submucosal glands and other players. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S72-S73 [Abstract S09.1]

- Etude des mucines par marquage différentiel des lectines :
 - Marquage à la Jacaline : mucines de type MUC5AC sécrétées par les cellules à mucus dans les voies distales.
 - Marquage à la WGA : mucines de type MUC5B sécrétées par les glandes sous-muqueuses dans les voies proximales.
- Permet de visualiser la dynamique de sécrétion et de détachement des mucines :
 - Mucines MUC5B apparaissent comme des « mèches » qui restent attachées au canal de la glande sous-muqueuse.
 - Mucines MUC5AC ressemblent à des feuillets plutôt que des fils et sont plus souvent observées sur les voies aériennes des cochons malades. Elles tendent à s'attacher au mèches MUC5B pour former un réseau complexe.

[Retour sommaire](#)

Dysfonction glandulaire de la muqueuse respiratoire : mèches, filaments et autres constituants

Stoltz, DA et al. Airway gland dysfunction: strands, threads, submucosal glands and other players. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S72-S73 [Abstract S09.1]

- Les canaux des glandes sous-muqueuse sont obstrués complètement dans les voies aériennes malades. L'orifice de la glande sous-muqueuse reste entièrement obstrué par le mucus.
- Dans une muqueuse saine, ce phénotype est reproduit en bloquant la sécrétion anionique.
- Comprendre les voies moléculaires de ce mécanisme permettrait d'identifier des cibles thérapeutiques.

Session S09: Spectre de la maladie Muco-obstructive des voies respiratoires dans la mucoviscidose

Lien entre mucus et inflammation



Lien entre mucus et inflammation

Mall, MA et al. Emerging links between mucus plugging and inflammation. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S73-S74 [Abstract S09.2]

- Chez le patient atteint de mucoviscidose, accumulation de mucus et inflammation dès les premières heures, en dehors de toute infection.
→ Confirme les observations chez la souris surexprimant β ENAC¹, et le furet².
- Mécanisme de cette « inflammation stérile » : hypoxie potentielle au sein des plaques de mucus³.
- Rôle d'IL1 cytokine inflammatoire :
→ Synthétisée par les cellules épithéliales en réponse à différents stress, notamment la nécrose, et retrouvée dans les voies aériennes malades et chez les souris β ENAC⁴.
→ Augmente l'expression du récepteur de IL1.

¹ Mall Nat Med 2004 ² Rosen et al, AJRCCM 2018
³ Chen Nat Med 2007 ⁴ Mall AJRCCM 2008

Lien entre mucus et inflammation

Mall, MA et al. Emerging links between mucus plugging and inflammation. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S73-S74 [Abstract S09.2]

- Déléation du récepteur d'IL1⁵:
 - Réduit l'inflammation neutrophilique associée à la nécrose épithéliale dans les voies aériennes des souris β ENAC, leur mortalité et l'altération structurale.
- Inhibition sélective de la voie de l'IL1 par l'inhibiteur Anakinra dans le modèle murin ⁶:
 - Diminue l'inflammation neutrophilique et l'atteinte pulmonaire.
- Etude sur lavages broncho-alvéolaires d'enfants australiens dépistés⁷:
 - IL1 corrélé au niveau d'inflammation neutrophilique et à l'atteinte pulmonaire, de façon indépendante de l'infection.
- Conclusion : le gène du récepteur de IL1 pourrait être un gène modificateur dans la mucoviscidose ⁸: piste thérapeutique ?

⁵ Fritzsching et al *AJRCCM* 2015 ; ⁷ Montgomery et al, *JCF* 2018

⁶ Hacker et al, *Nat Immunol* 2011 ; ⁸ Stanke et al, *ERL* 2017

Session S09: Spectre de la maladie Muco-obstructive des voies respiratoires dans la mucoviscidose

Mucus et atteinte précoce de la mucoviscidose



Mucus et atteinte précoce de la mucoviscidose

Esther Jr, CR et al. Mucus in early CF lung disease. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S74-S75 [Abstract S09.3]

- Le mucus produit dans les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose n'est pas complètement caractérisé.
- Méthode :
 - Etude comparative du mucus dans 124 lavages broncho alvéolaires (LBA) d'enfants dépistés, âgés en moyenne de $3,3 \pm 1.7$ ans et 32 lavages broncho alvéolaires contrôles (âge $3,2 \pm 2$ ans).
- Résultats :
 - Dans ces lavages broncho alvéolaires, le mucus se dépose en « flocon », plus nombreux chez les malades, mais dont le nombre est indépendant de l'infection.
 - La quantité totale de mucus et le nombre de flocons sont corrélés au risque de bronchectasies ultérieures.

[Retour sommaire](#)



Mucus et atteinte précoce de la mucoviscidose

Esther Jr, CR et al. Mucus in early CF lung disease. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S74-S75 [Abstract S09.3]

- L'atteinte précoce de la mucoviscidose est donc caractérisée par un phénotype muco-inflammatoire précédant l'infection pathogène.
- La formation de ces « flocons » est encore mal comprise mais pourrait impliquer IL1, la production excessive de ROS et l'hypoxie¹.
- Ces flocons constituent des gels permanents, non dissous par l'hydratation. Leur dissolution requiert des agents réducteurs, tel le DTT et de nouveaux mucolytiques, plus efficaces que la N-acétylcystéine.

¹ Montgomery ERJ 2017

Session W04: Épidémiologie et Recherche des services de santé

Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada



Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada

Murray, M. Conditional survival analysis of people with CF in Canada. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S355 [Poster 542]

■ Introduction

- L'âge médian de survie des patients atteints de mucoviscidose est régulièrement évalué mais largement sous-estimé : les patients atteignent souvent, voire dépassent cet âge.
- âge médian de survie moins élevé chez les femmes atteintes de mucoviscidose.

■ Objectif : Estimer la survie au Canada en fonction de l'âge et du sexe et comparer les facteurs influençant les décès avant et après 30 ans.

■ Méthodes :

- Analyse rétrospective des données de 4881 patients du registre canadien (CCFR) de 2012-2016.
- Evaluation des facteurs de risque de mortalité suivants : sexe, race, âge au diagnostic, IMC, VEMS, colonisation, exacerbations, diabète.
- Comparaison de 3 périodes : 1992-1996, 2002-2006, et 2012-2016.

[Retour sommaire](#)

Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada

Murray, M. Conditional survival analysis of people with CF in Canada. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S355 [Poster 542]

■ Résultats

- Majoration de l'âge médian de survie de 52,6 à 61 ans, 64,3 ans, puis 68,9 ans selon qu'un patient atteignait l'âge de 35, 40 ou 45 ans respectivement.
- Augmentation de 21 ans de l'âge médian de survie entre les 3 périodes de suivi.
- En revanche, pas de différence significative de survie observée entre les femmes et les hommes.
- Facteurs associés au décès avant 30 ans : sexe féminin et origine non caucasienne, mais ces facteurs n'étaient pas retenus dans le groupe plus de 30 ans.

- Conclusion : l'âge médian de survie pour ceux qui atteignent l'âge de 35 et plus, est largement plus élevé que celui de la population globale. Les femmes ont un risque plus élevé de décès avant 30 ans que les hommes, mais leur âge médian est similaire.

[Retour sommaire](#)

Session S14: Progrès & Promesses des Modulateurs de CFTR en développement

Nucléotides antisens pour le traitement
des mutations d'épissage



Nucléotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage

Kerem, B. Splice mutations: towards the clinic. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S98-S99 [Abstract S14.3]

■ Introduction :

- Épissage : étape de la transcription permettant la suppression des introns et la jonction des exons.
- Certaines mutations modifient l'épissage et entraînent une protéine CFTR anormale. Ces mutations d'épissage sont de classe 5 selon la classification des mutations de *CFTR*.

■ Mutation 3849+10kbC>T :

- Mutation d'épissage au niveau de l'intron 22
- Entraîne un codon stop dans la séquence et arrêt de la transcription.
- Selon le tissu, l'épissage peut cependant être normal.
- Environ 1300 patients porteurs de cette mutation dans le monde.
 - > 2/3 sont suffisants pancréatiques et meilleur statut nutritionnel que la population générale de patients atteints de mucoviscidose, mais ils peuvent avoir une fonction respiratoire très altérée.

Nucleotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage

Kerem, B. Splice mutations: towards the clinic. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S98-S99 [Abstract S14.3]

- Corrélation entre la fonction respiratoire appréciée par le VEMS et la proportion d'épissage normal mesurée dans les cellules des voies aériennes.
 - Une modulation de l'épissage tendant vers une augmentation de l'épissage normal pourrait être une approche thérapeutique.
- Un traitement potentiel : les nucléotides antisens
 - Séquences courtes ARN-like pouvant se fixer à l'ARN cible, masquer la région de reconnaissance de l'exon aberrant et promouvoir l'épissage normal.
 - Ne nécessitent pas de vecteur.
- Nucléotides antisens SPL84-23 testés dans cellules FRT et lignées de cellules épithéliales des voies aériennes avec mutation 3849+10kbC>T :
 - Permettent de restaurer un épissage normal, avec une grande proportion d'ARN CFTR, la présence d'une protéine CFTR mature et une fonction de CFTR restaurée.

[Retour sommaire](#)

Nucleotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage

Kerem, B. Splice mutations: towards the clinic. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S98-S99 [Abstract S14.3]

- Résultats retrouvés dans des cultures primaires des cellules des voies aériennes de patient homozygote et hétérozygotes pour la mutation.
→ Sur des cellules de 5 patients hétérozygotes avec des mutations variables associées, la **fonction de CFTR était à 43%** de la fonction normale.
- Conclusion : La correction des mutations d'épissage par nucléotides antisens apparaît donc une approche prometteuse. Chez les patients, une administration par voie inhalée serait envisagée.

Session S14: Progrès & Promesses des Modulateurs de CFTR en développement

Translecture des codons stop anormaux :
Où en est-on ?



Translecture des codons stop anormaux : où en est-on ?

Rowe, SM et al. Reading through premature truncation codons: Are we getting there ? The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S100 [Abstract S14.4]

- Mutations entraînant des codons stop anormaux :
 - Mutations de classe 1 dans la classification des mutations de *CFTR*.
 - Présentes chez 11% des patients
 - Entraînent un arrêt prématuré de la transcription et une absence de protéine CFTR fonctionnelle.
- Approche thérapeutique : Agents permettant une translecture des codons stop anormaux.
- PTC124 (PTC Therapeutics) :
 - Pas efficace dans la mucoviscidose => développement abandonné dans cette indication.
- Aminoglycosides : certains efficaces, mais effets indésirables.

[Retour sommaire](#)

Translecture des codons stop anormaux : où en est-on ?

- Dérivés des aminoglycosides en développement (laboratoires Eloxx) :
 - Essai de phase 2 chez des patients présentant la mutation G542X à venir.
- Autre approche : inhibition de la voie de dégradation des ARNm non-sens.
- Développement d'un modèle de screening in vitro :
 - Test de 750 000 composés et identification ceux qui permettent la translecture des codons stop anormaux, l'inhibition de la voie de dégradation des ARNm non-sens, ou les deux.
- Composés sélectionnés (« série 37240 ») testés dans des modèles cellulaires.
 - Activité sur plusieurs codons stop anormaux.
 - Augmentation de l'expression et la fonction de CFTR dans les modèles cellulaires.
 - Des essais sur modèles animaux sont prévus.

[Retour sommaire](#)

Patients dénutris atteints de mucoviscidose : suivi post-transplantation dans le registre UNOS

Ramos, K et al. Underweight patients with CF: post-lung transplant survival in the UNOS registry. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S351 [Poster 531]

- Introduction : la dénutrition est un frein à la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose évoluée.
- Objectif :
 - Déterminer si les patients transplantés dénutris ont une évolution similaire à celle des patients transplantés non atteints de mucoviscidose
- Méthode :
 - Comparaison dans la base UNOS des données des patients américains ayant subi une transplantation pulmonaire de 2005 à 2015 en fixant une valeur seuil d'IMC à 17 au moment de la transplantation (références de l'OMS et des centres transplantateurs américains).

Patients dénutris atteints de mucoviscidose : suivi post-transplantation dans le registre UNOS

Ramos, K et al. Underweight patients with CF: post-lung transplant survival in the UNOS registry. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S351 [Poster 531]

■ Résultats :

- Médiane de survie de 7 ans pour les patients transplantés atteints de mucoviscidose avec $IMC < 17$ versus 8,2 ans pour ceux qui ont un $IMC > 17$.
- En revanche, pas d'impact de l'IMC sur la survie des patients avec fibrose pulmonaire ou atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :
 - > survie médiane de 6,5 ans retrouvée quel que soit l'IMC chez ces patients.

■ Conclusion : les patients transplantés atteints de mucoviscidose et dénutris ($IMC < 17$) ont une survie post-transplantation identique à celle des patients atteints de BPCO ou de fibrose pulmonaire.

■ Limites :

- Schéma rétrospectif, absence de description de la dénutrition, hétérogénéité des populations, biais induits par les IMCs très faibles.

Session W16: Modèles *in vitro* de mucoviscidose

Propriétés bioélectriques et les réponses aux molécules mesurées dans les cellules nasales reflètent celles des cellules bronchiques



Propriétés bioélectriques et les réponses aux molécules mesurés dans les cellules nasales reflètent celles des cellules bronchiques

Gonska, T et al. Bioelectric properties and drug responses measured in nasal cells reflect those measured in bronchial cells. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S208 [Poster 161]

- Introduction : Les cellules nasales constituent un modèle intéressant pour la recherche mais encore incomplètement validé.
- Objectif : étude comparative entre les modèles de culture primaire nasale et bronchique.
- Méthodes :
 - Réalisation de frottis nasaux et bronchiques chez 17 patients transplantés homozygotes F508del.
 - 85% de succès pour culture primaire de cellules nasales, 70% pour les cellules bronchiques

Propriétés bioélectriques et les réponses aux molécules mesurés dans les cellules nasales reflètent celles des cellules bronchiques

Gonska, T et al. Bioelectric properties and drug responses measured in nasal cells reflect those measured in bronchial cells. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S208 [Poster 161]

■ Résultats :

- Propriétés bioélectriques équivalentes pour tous les paramètres mesurés entre les 2 modèles.
- Niveau de correction par les correcteurs de CFTR identique dans les 2 modèles, bien qu'il existe une variabilité intrinsèque.
- Nombre de gènes exprimés identique.
- Niveau d'expression de CFTR équivalent ainsi que certains gènes spécifiquement testés par RNAseq comme EHF, LUC20, SLC26A9, SLC6A14 et SLC9A3.

■ Conclusion : ces observations valident l'utilisation des cellules nasales au sein d'une plateforme pour évaluer les réponses individualisées.

Session S01: Facteurs déclencheurs externes de maladie des voies aériennes dans la mucoviscidose

Evolution précoce du microbiome dans les voies aériennes d'enfant atteints de mucoviscidose



Evolution précoce du microbiome dans les voies aériennes d'enfant atteints de mucoviscidose

Segal, LN. Microaspiration and the microbiome in healthy and diseased airways. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S36-S37 [Abstract S01.1]

- Le microbiome des voies aériennes inférieures regroupe 2 grandes communautés bactériennes (pneumotypes) :
 - l'une, apparentée au bruit de fond avec faible charge bactérienne,
 - l'autre (microbiome oropharyngé), à plus forte charge bactérienne, enrichie en bactéries commensales des voies aériennes supérieures, anaérobies et anaérobies facultatives, telles *Prevotella*, *Veillonella* ou *Streptococcus*¹.
- L'ensemencement des voies inférieures se fait à partir des voies aériennes supérieures, par microaspiration, et est contrebalancé par les mécanismes de clairance mucociliaire et la réponse immunitaire.

¹ Segal et al ; Nature Microbiology 2016

Evolution précoce du microbiome dans les voies aériennes d'enfant atteints de mucoviscidose

Segal, LN. Microaspiration and the microbiome in healthy and diseased airways. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S36-S37 [Abstract S01.1]

- Microbiome de type « oropharyngé » :
 - associé à une inflammation accrue, marquée par l'augmentation de IL1, IL8, IL17, des cytokines pro-inflammatoires et du nombre des polynucléaires neutrophiles dans le lavage broncho-alvéolaire.
 - Dans le modèle de pneumonie¹ : susceptibilité aux pathogènes accrue
 - Dans le modèle de tuberculose : voie de réponse immunitaire de type IL-17.
- Mécanisme immunopathologique dû à la forte activité métabolique des bactéries, avec production d'acides gras à chaîne courte, comme le butyrate qui ont un rôle immunomodulateur.
- Conclusion : le microbiote des voies aériennes inférieures constitue une cible thérapeutique.

¹ Shenoy AJRCCM 2017

² Segal thorax 2017

Session W17: Epidémiologie & prise en charge de l'Infection

Nouveau traitement pour la colonisation chronique à Pseudomonas : The IGNITE Study



Nouveau traitement pour la colonisation chronique à *Pseudomonas* : The IGNITE Study

Goss, C.H et al. The IGNITE Study: IV Gallium Nitrate as a Treatment for Chronic *Pseudomonas Aeruginosa* Infection in CF. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S263-S264 [Poster 307]

■ Introduction :

- Le gallium peut perturber le métabolisme du fer bactérien, essentiel pour le fonctionnement de la cellule.
- Des études précliniques dans trois modèles animaux *in vitro* ont montré que le gallium est efficace pour éliminer *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), en agissant sur le biofilm.

■ Phase 1 : étude de sécurité et pharmacocinétique du gallium intraveineux (IV) chez des patients atteints de mucoviscidose avec colonisation chronique à Pa :

- Pas d'évènement indésirable
- Bonne pharmacocinétique
- VEMS amélioré (+100 mL à 28 jours).

[Retour sommaire](#)

Nouveau traitement pour la colonisation chronique à Pseudomonas : The IGNITE Study

Goss, C.H et al. The IGNITE Study: IV Gallium Nitrate as a Treatment for Chronic Pseudomonas Aeruginosa Infection in CF. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S263-S264 [Poster 307]

- Phase 2 : Etude randomisée multicentrique contrôlée contre placebo dans 23 centres américains
- Méthodes :
 - Patients adultes atteints de mucoviscidose avec infection chronique à Pa et VEMS $\geq 25\%$ randomisés pour recevoir une perfusion IV continue de 200 mg/m²/j de nitrate de gallium ou placebo pendant cinq jours,
 - Critères d'évaluation :
 - > Augmentation du VEMS d'au moins 5% au 28ème jour,
 - > Survenue d'événements indésirables,
 - > Concentration de Pa dans les expectorations,
 - > Mesure du VEMS au 56ème jour.

[Retour sommaire](#)

Nouveau traitement pour la colonisation chronique à Pseudomonas : The IGNITE Study

Goss, C.H et al. The IGNITE Study: IV Gallium Nitrate as a Treatment for Chronic Pseudomonas Aeruginosa Infection in CF. The 32th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Denver, Colorado, October 18–20, 2018. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2018; 53 (S2): S263-S264 [Poster 307]

■ Premiers résultats diffusés pendant la conférence :

- 128 patients ont été inclus, 120 des sujets ont été randomisés et 117 ont terminé l'étude.
- Pas d'augmentation significative du VEMS vs placebo, MAIS amélioration plus précoce du VEMS, superposable à ceux de la phase 1, à 6 et 14 jours (+3,45% $p=0,049$ et +4,85%, $p=0,023$, respectivement).
- Concentrations de Pa moins importantes dans les expectorations après traitement par Gallium ($-0,63 \log_{10}$ CFU/g, $p=0,037$).

■ Conclusion : Ce traitement semble prometteur mais nous attendons les résultats définitifs de l'étude et les études de plus grande envergure qui suivront.

[Retour sommaire](#)

Remerciements



Nous remercions vivement les membres du comité scientifique pour leur participation à ce compte-rendu du NACFC 2018 :

Pr Isabelle Sermet Gaudelus, Pr Isabelle Fajac, Dr Sébastien Kiefer, Dr Cathy Llerena, Dr Bruno Ravoninjatovo, Dr Quitterie Reynaud.

Nous remercions également les sociétés savantes partenaires de l'opération :

