

HIGHLIGHT NACFC 2018

DENVER 18 - 20 Octobre

Sous l'égide des sociétés savantes :



Sommaire 1/7

■ Comité Scientifique

■ Quality improvement in clinical research

- Enquête pour mieux comprendre les freins et éléments facilitateurs de la participation aux essais cliniques des patients atteints de mucoviscidose
- Introduction de la culture de la recherche clinique dans un centre de mucoviscidose

■ Anti-microbial resistance

- Rôle de la gestion coordonnée des antibiotiques dans la mucoviscidose

■ Year(s) in review

- Exacerbation respiratoire : quoi de neuf ?
- Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle

Sommaire 2/7

- Advancing Basic Science Toward a "One-Time" CF Cure
 - 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
- Approaches to treat CFTR Defects
 - Nouveau traitement de la mucoviscidose sans intervention sur le canal CFTR
- Preparing for a successful CF journey
 - Connaissances et préoccupations en matière d'infertilité chez les hommes atteints de mucoviscidose (abstract 748)
 - Apprentissage de l'entretien motivationnel aux parents d'enfants ou d'adolescents atteints de mucoviscidose (abstract 749)
- Gastroenterology and hepatology
 - Y a-t-il des preuves d'une insulino-résistance dans les hépatopathies spécifiques de la mucoviscidose ?

Sommaire 3/7

- Airway Transport of Ions, Fluid & Mucus
 - Activation de l'anhydrase carbonique restore la régulation cellulaire dans la mucoviscidose
- CFRD across the Lifespan
 - Traitement du diabète de la mucoviscidose
- The spectrum of CF Muco-obstructive airway disease
 - Dysfonction glandulaire de la muqueuse respiratoire : mèches, filaments et autres constituants
 - Lien entre mucus et inflammation
 - Mucus et atteinte précoce de la mucoviscidose
- CF liver disease: advances & challenges
 - Utilité des dosages biologiques sériques et de l'imagerie dans le diagnostic et la prédiction des atteintes hépatiques dans la mucoviscidose.

Sommaire 4/7

■ Endocrine

→ Amélioration de la fonction respiratoire modifie-t-elle l'incidence du diabète ?

■ Epidemiology and health services research

→ Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada

■ Healthy habits: promoting physical and mental health through sleep, exercise and nutrition (care)

→ Sommeil dans la mucoviscidose : place des stratégies cognitivo-comportementales

■ Multidisciplinary approach to nutrition (combination)

→ Nutrition, clinique, travail social et psychologie

■ Progress & Promise of the CFTR Modulator Pipeline

→ Nucléotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage

→ Que peuvent nous apporter les organoïdes en pratique clinique ?

→ Quel traitement proposer pour les mutations rares ?

Sommaire 5/7

■ Lung transplantation in CF

- Patients dénutris atteints de mucoviscidose : suivi post-transplantation dans le registre UNOS
- Soins palliatifs appropriés pour les patients atteints de mucoviscidose en attente de transplantation pulmonaire ?

■ The multidisciplinary care of the CF patient with NTM (care)

- Efficacité/toxicité pour les traitements des infections à mycobactéries non tuberculeuses : un équilibre difficile ?

■ Nutrition research (research)

- Lien entre la capacité d'autonomie des patients au quotidien et l'index de masse corporelle ?
- Croissance linéaire chez les enfants atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor ou ivacaftor/lumacaftor

Sommaire 6/7

■ Progress & Promise of the CFTR Modulator Pipeline

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

■ CFTR: Novel Approaches to Modulate CFTR

→ Ganglioside GM1 comme nouveau traitement pour stabiliser CFTR à la membrane plasmique

■ Advancing Basic Science Toward a "One-Time" CF Cure

→ Administration par aérosol d'un système de transfert de gène piggyBac/adénovirus chez le cochon : distribution et correction phénotypique.

■ In vitro models of CF

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

→ Cellules souches : modèle pour les thérapies cellulaires ?

→ Mutations non-sens liées à des codons stop prématurés dans des lignées cellulaires 16HBEo- corrigées et sensibilité différente au système de dégradation des ARNm

Sommaire 7/7

- External Triggers of CF Airway Disease: Instigators & Perpetrators
 - Evolution précoce du microbiome dans les voies aériennes d'enfant atteints de mucoviscidose
 - Facteurs déclenchant des phénotypes de l'atteinte pulmonaire précoce dans la mucoviscidose
- Epidemiology & Management of Infection
 - Nouveau traitement pour la colonisation chronique à Pseudomonas : The IGNITE Study
- Registry-based research
 - Effet à long terme de l'azithromycine ?
- Remerciements

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](#)

Session W05: Quality improvement in clinical research

Enquête pour mieux comprendre les freins et éléments facilitateurs de la participation aux essais cliniques des patients atteints de mucoviscidose.



Enquête pour mieux comprendre les freins et éléments facilitateurs de la participation aux essais cliniques des patients atteints de mucoviscidose

- Les facteurs influençant la participation des patients aux études cliniques sont mal connus.
- Cette enquête a concerné 129 patients suivis (18-77 ans, 65% d'hommes) ayant participé (84%) et/ou participant (33%) à une étude clinique. Leur VEMS était compris entre 40 et 90% dans 70% des cas.
- Les patients participant aux essais sont principalement intéressés par la recherche sur la maladie et ses causes, l'inflammation et les traitements.
- Les freins pour ne pas participer aux études cliniques sont l'hospitalisation, l'absence d'amélioration de la maladie, les traitements au long cours, et la possibilité de recevoir le placebo.

Enquête pour mieux comprendre les freins et éléments facilitateurs de la participation aux essais cliniques des patients atteints de mucoviscidose

- D'autres freins concernent les prélèvements sanguins et surtout les prélèvements de selles. Enfin, les voies d'administration inhalée (poudre), sous-cutanée et intraveineuse des médicaments sont les moins facilement acceptées par les patients.
- En revanche, le fait de réaliser l'étude dans un centre de mucoviscidose, l'accès aux médicaments, la compensation financière, la recommandation du médecin, l'efficacité du traitement testé, un commentaire positif dans la presse, le groupe de pairs sont des facteurs favorisants.

Enquête pour mieux comprendre les freins et éléments facilitateurs de la participation aux essais cliniques des patients atteints de mucoviscidose

- Bien que cette étude ne soit pas validée, comporte un sexe ratio non équilibré et des patients déjà impliqués dans une étude, elle met en lumière des éléments facilitant la recherche clinique exprimés par les patients eux-mêmes, comme l'attrait des nouveaux traitements et notamment des modulateurs du gène CFTR et la possibilité de disposer des médicaments après passage en phase ouverte.
- La connaissance de ces facteurs favorables doit faire réfléchir à des protocoles plus acceptables pour le patient, et devrait permettre une plus large participation aux études cliniques.

Session W05: Quality improvement in clinical research

Introduction de la culture de la recherche clinique dans un centre de mucoviscidose



Introduction de la culture de la recherche clinique dans un centre de mucoviscidose

- Après avoir constaté que ses patients n'étaient pas au courant des études cliniques pratiquées dans son centre et manquaient de motivation pour y participer, Ashley Scotte a décidé d'inculquer la « culture » de la recherche au sein du CRCM (129 patients adultes et enfants).
- Dans ce but, un coordinateur de recherche clinique a rencontré des patients pendant 6 mois lors de leurs visites habituelles au centre pour les informer sur la participation aux études cliniques, les études cliniques en cours dans le centre et répondre à leurs interrogations. Une enquête par questionnaire avant/après a évalué la pertinence de cette intervention.

[Retour sommaire](#)

Introduction de la culture de la recherche clinique dans un centre de mucoviscidose

- Après l'intervention on note une augmentation du nombre de patients ayant connaissance des études pratiquées dans le centre, et une meilleure actualisation des informations sur l'avancée des études.
- La majorité des patients interrogés est favorable à la participation aux études cliniques réalisées dans le centre, tandis que le nombre de patients opposés diminue. Il persiste néanmoins des freins liés au temps passé, à la distance géographique pour rejoindre le centre, à une fonction pulmonaire trop basse.

Introduction de la culture de la recherche clinique dans un centre de mucoviscidose

- Malgré le petit échantillon testé, cette étude montre l'intérêt de l'intervention d'un coordinateur de recherche clinique qui permet d'informer les patients et leur entourage en créant un climat de confiance, permettant ainsi de faciliter leur intérêt à l'enrôlement dans ces études cliniques.
- Cette étude nous incite à réfléchir sur la culture de la recherche au sein des CRCM. Les patients sont peut-être sous informés mais nous-mêmes, soignants, médecins, sommes-nous suffisamment informés sur les études cliniques en cours, leurs modalités, leur intérêt et leurs enjeux pour pouvoir de manière objective informer nos patients et favoriser leur enrôlement dans ces études?

[Retour sommaire](#)



Session S05: Anti-microbial resistance

Rôle de la gestion coordonnée des antibiotiques dans la mucoviscidose



Rôle de la gestion coordonnée des antibiotiques dans la mucoviscidose

- Le traitement antibiotique fait partie de la prise en charge classique de la mucoviscidose lors des différentes phases de l'infection, avec des conséquences négatives bien connues, néphro- et ototoxicité, pression de sélection, ou impact sur le microbiote. Dans la mucoviscidose, les temps de cure, le nombre d'antibiotiques utilisés, la synergie antibiotique, ou l'action sur le microbiote pulmonaire sont mal définis.
- Lisa Saiman, pédiatre au Centre Médical de l'université de Columbia a introduit l'«antimicrobial stewardship» ou en français «gestion coordonnée des antibiotiques ». Cette approche a pour objectif d'optimiser le traitement antibiotique pour obtenir de meilleurs résultats cliniques tout en limitant les effets secondaires et la pression de sélection et diminuer ainsi le risque de résistances.

[Retour sommaire](#)

Rôle de la gestion coordonnée des antibiotiques dans la mucoviscidose

- Un élément au cœur de cette stratégie est « le timeout » antibiotique qui consiste en une revue des prescriptions d'antibiotiques par une équipe multidisciplinaire impliquant clinicien, infectiologue, pharmacien, microbiologiste et informaticien connaissant tous la mucoviscidose.
- Les données microbiologiques, les formes de résistance locale, les recommandations, les allergies, les dosages et les interactions médicamenteuses sont colligés.
- À l'issue de ce timeout, des recommandations sont prises telles que la poursuite, le changement ou l'arrêt du traitement, le changement de sa durée, le contrôle de la toxicité, ou le suivi des concentrations.

Session S03: Year(s) in review



Exacerbation respiratoire : quoi de neuf ?



Exacerbation respiratoire : quoi de neuf ?

- L'étude STOP (Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations) est une étude observationnelle qui visait à décrire les caractéristiques cliniques des exacerbations et les pratiques cliniques. Elle a été conduite chez 220 patients ayant une exacerbation respiratoire. Les patients étaient hospitalisés pour recevoir le traitement antibiotique intraveineux, le choix et la durée de l'antibiothérapie étant laissés à la discrétion du physicien.
- Une étude de la fonction respiratoire était réalisée régulièrement. Au total, 85% des patients avaient eu des symptômes pendant plus de 7 jours avant l'admission et 48% avaient reçu un traitement antibiotique oral ou inhalé considéré comme un échec avant la mise en route du traitement intraveineux. La durée du traitement intraveineux a été en moyenne de 15,9 jours.

[Retour sommaire](#)



Exacerbation respiratoire : quoi de neuf ?

- A la fin du traitement, seuls 65% des patients avaient retrouvé au moins 90% de leur fonction respiratoire et seuls 39% avaient retrouvé leur fonction respiratoire de base (Sanders et al. J Cyst Fibros. 2017;16:592–9; West et al. J Cyst Fibros. 2017;16:600–6).
- Cette étude a permis la conception de l'étude STOP 2 qui est une étude interventionnelle sur la durée du traitement intraveineux.

Exacerbation respiratoire : quoi de neuf ?

- Quant à l'efficacité des antibiotiques oraux lors des exacerbations respiratoires, elle a été étudiée dans une étude rétrospective menée au Canada entre 2009 et 2014 sur 570 patients et 2608 exacerbations respiratoires.
- Seuls 44% des patients retrouvaient leur fonction respiratoire de base après traitement antibiotique oral et un grand nombre d'exacerbations traitées par antibiotiques oraux était associé à un déclin rapide de la fonction respiratoire (Stanojevic et al. Thorax. 2017;72:327).

Session S03: Year(s) in review

Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle



Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle

- L'association lumacaftor/ivacaftor (lum/iva) étudiée dans les essais cliniques de phase 3 a permis un gain d'environ 3% sur la fonction respiratoire appréciée par le VEMS, atteignant même plus de 10% chez 25% des patients. Une réduction d'un tiers de la fréquence des exacerbations était également rapportée (Wainwright et al, N Engl J Med. 2015;373(3):220-31).
- En vie réelle, une faible amélioration du VEMS a été observée, comme lors des essais cliniques, avec une grande variabilité de réponse, de -39% à +20%. Aucun élément clinique ou paraclinique ne pouvait permettre de prédire la réponse respiratoire au traitement. Une diminution de la fréquence des exacerbations a également été observée (Jennings et al, Ann Am Thorac Soc. 2017;14(11):1662-6).

[Retour sommaire](#)

Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle

- Contrairement à ce qui a été rapporté avec l'ivacaftor, aucune étude n'a montré d'effet de lum/iva sur le diabète ou la glycémie. Lors des essais cliniques, l'arrêt de traitement en raison d'un effet indésirable est survenu dans 4% des cas.
- En vie réelle, la sensation d'oppression thoracique a été l'événement indésirable le plus souvent observé, entraînant l'arrêt du traitement chez 24% des patients sévères.

Association lumacaftor/ivacaftor en vie réelle

- Chez les patients sévères, la sensation de gêne ou d'oppression thoracique était moins fréquente et moins sévère quand le traitement était commencé à demi dose (Taylor-Cousar et al, J Cyst Fibros. 2018;17(2):228-35).
- La tolérance de lum/iva en vie réelle semble meilleure chez l'enfant que chez l'adulte, avec peu d'arrêts de traitement (Ratjen et al, Lancet Resp. 2017;5(7):557-67). Le gain sur la fonction respiratoire est faible, de même que la réduction des exacerbations, mais ceci peut simplement refléter une maladie peu sévère chez les enfants

[Retour sommaire](#)

Session W08: Advancing Basic Science Toward a "One-Time" CF Cure

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.

- Le système CRISPR-cas9 permet de couper une séquence spécifique d'ADN afin de la remplacer par une autre. Cette technique d'édition de gène 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, ce qui conduit au risque que les cellules transfectées soient éliminées si on ne diminue pas son expression.
- Pour surmonter ces difficultés, les auteurs ont testé un vecteur de type adénoviral (Helper dependant D-Ad/HD-Ad) qui peut 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.

- Cette étude a permis de démontrer que le vecteur HD-Ad est un système efficace et sûr pour l'intégration génique médiée par CRISPR-cas9. Des premiers tests *in vivo* sur la muqueuse nasale de la souris ont montré une bonne efficacité du vecteur pour le passage de l'épithélium respiratoire malgré le mucus.
- L'inconnue est bien sûr l'administration *in vivo* dans la muqueuse bronchique humaine et 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](#)

Session W08: Advancing Basic Science Toward a "One-Time" CF Cure

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



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

- Le bébé atteint de mucoviscidose présente dès la naissance une maladie multisystémique (insuffisance pancréatique, ileus méconial, trachéomalacie, cirrhose hépatique, absence de canal déférent...). Corriger la dysfonction de CFTR *in utero* permettrait d'éviter ces dysfonctions d'organe. Or, les progrès des tests génétiques non invasifs permettent la détection prénatale de la mucoviscidose grâce à l'ADN foetal circulant dans le sang maternel dès la 7ème semaine de grossesse.
- Cette étude a évalué l'effet correcteur sur CFTR de nanoparticules biodégradables (NP) chargées d'acides nucléiques peptidiques (PNA) et d'ADN de donneur chez des souris au cours de leur développement foetal.

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

- Ces nanoparticules, conjuguées à de l'ADN Wild Type ont déjà fait la preuve d'une correction génétique par administration topique sur la muqueuse nasale de la souris F508del (Mc Neer et al. Nat Comm 2015, 6:6952).
- Dans cette étude, l'administration à la souris gestante est réalisée entre E15 et E18 par voie intraveineuse ou intra-amniotique (Ricciardi et al. Nat Comm 2018). L'administration intraveineuse des NP a été bien tolérée et a permis une diffusion des NP étendue à tous les organes, et notamment dans le poumon fœtal. L'administration intra-amniotique a, quant à elle, entraîné une accumulation des NP spécifiquement au niveau du poumon fœtal, ainsi qu'au niveau de l'intestin lors que l'administration était effectuée à un âge gestationnel supérieur à l'acquisition de la déglutition et la respiration.

[Retour sommaire](#)



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

- L'administration intraveineuse permet cependant une intégration génique plus efficace. L'administration *in vitro* des NP à des souris fœtales F508del a, quant à elle, entraîné une correction significative de la mutation et de l'activité fonctionnelle du CFTR après traitement à la fois intra-amniotique et intraveineuse. Les mesures à long terme (4 mois pour la différence de potentiel nasal, 8 mois pour l'atteinte intestinale en chambre de Ussing) étaient alors comparables à celles des souris de type sauvage. Le lavage broncho-alvéolaire à 8 mois montre une diminution du nombre de cellules et reflète donc un impact anti-inflammatoire.
- 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 savoir sa faisabilité *in vivo* chez l'homme.

[Retour sommaire](#)



Session TPS02: Approaches to treat CFTR Defects

Nouveau traitement de la mucoviscidose sans intervention sur le canal CFTR



Nouveau traitement de la mucoviscidose sans intervention sur le canal CFTR

- Alors que la plupart des nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose sont centrées sur l'activation ou la modification de l'expression du CFTR, cette équipe cible le ANO1, un autre canal chlore dont l'activité est réduite dans cette pathologie.
- L'activation de ce canal est effectuée en bloquant une zone cible d'un micro ARN mir-9 par un oligonucléotide antisens (TSB) se liant à ANO1 3'UTR et masquant ainsi le site de fixation de miR-9.
- L'étude a été effectuée sur des cellules primaires de patients atteints de mucoviscidose, porteurs de la mutation F508 ou d'autres mutations de classe II ou I.

Nouveau traitement de la mucoviscidose sans intervention sur le canal CFTR

- Les cellules cultivées dans un système air-liquide ont été traitées par TSB, lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor pendant une semaine avant analyse de la clairance mucociliaire et de l'efflux d'ions chlorure.
- Les résultats ont objectivé une augmentation de l'expression de ANO1 et de la clairance mucociliaire dans les cellules d'épithélium respiratoire mais également in vivo chez les souris présentant une mutation de CFTR. Dans les tests comparatifs, TSB s'est avéré plus efficace que lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor.

Nouveau traitement de la mucoviscidose sans intervention sur le canal CFTR

- Pour aller plus loin, les auteurs ont testé ce traitement sur des cellules primaires ayant d'autres mutations de classe I ou II. Là encore, TSB a été capable d'activer l'efflux d'ions chlorure et la clairance mucociliaire et ce, de façon plus importante que les médicaments lumacaftor/ivacaftor ou tezacaftor.
- Ce traitement d'un genre nouveau a permis de corriger les principaux paramètres dysfonctionnant dans la mucoviscidose et pourrait alors être proposé pour traiter tous les patients atteints de mucoviscidose. Il reste néanmoins à démontrer son efficacité *in vivo*.

[Retour sommaire](#)

Session W.07: Preparing for a successful CF journey

Connaissances et préoccupations en matière d'infertilité chez les hommes atteints de mucoviscidose (abstract 748)



Connaissances et préoccupations en matière d'infertilité chez les hommes atteints de mucoviscidose (abstract 748)

- Durant la session consacrée à l'impact de la mucoviscidose sur le quotidien, Mme Barr, conseillère génétique au Caenorhabditis Genetics Center (Minnesota) a présenté une étude sur l'infertilité et son appropriation par les patients.
- Partant du constat que seulement trois quarts des patients adolescents connaissent leur infertilité (Popli, 2009) alors que la majorité des hommes atteints de mucoviscidose désire être père (Sawyer, 2005), une enquête concernant les connaissances sur l'infertilité dans la mucoviscidose, l'annonce, le vécu, les connaissances sur la procréation médicale assistée (PMA) et la santé sexuelle et reproductive a été menée auprès de patients de plus de 18 ans suivis à la Penn Medicine CF clinic. Les 53 répondants (taux de réponse de 35,3%) étaient âgés en moyenne de 37 ans (18-61 ans).

[Retour sommaire](#)

Connaissances et préoccupations en matière d'infertilité chez les hommes atteints de mucoviscidose (abstract 748)

- C'est le plus souvent l'équipe soignante (54,7%) qui annonçait l'infertilité au patient à l'âge moyen de 19,4 ans mais lorsque c'était les parents (16,9%), la moyenne d'âge était bien plus jeune (14,8 ans). L'annonce pouvait aussi être faite par les amis ou découverte au décours d'une lecture...
- La majorité des répondants (71,7%) a déclaré connaître les possibilités médicales de procréation, mais seuls 41,5% ont consulté un spécialiste de la fertilité et 31,7% ont réalisé un spermogramme. Parmi les besoins exprimés, 4 patients (7,5%) souhaitaient plus d'information sur la PMA, ce qui démontre le faible niveau de connaissance des hommes atteints de mucoviscidose alors même qu'ils y portent un véritable intérêt.

Connaissances et préoccupations en matière d'infertilité chez les hommes atteints de mucoviscidose (abstract 748)

- Cette enquête rapporte des vécus empreints d'émotions tels que la déception, la tristesse, la colère... indépendamment des modes de découverte, ainsi que le peu de fiabilité de certaines sources d'information écrites.
- En conclusion, les auteurs préconisent d'aborder le sujet de la sexualité et de la reproduction vers l'âge de 16 ans, pour laisser à l'adolescent l'opportunité de poser ses questions selon son projet de vie tout en respectant sa temporalité. Ils soulignent l'importance de délivrer des informations précises sur les possibilités d'avoir un enfant et de ne pas minimiser l'impact psychologique de l'infertilité et les émotions qui en découlent

[Retour sommaire](#)

Session W.07: Preparing for a successful CF journey

Apprentissage de l'entretien motivationnel aux parents d'enfants ou d'adolescents atteints de mucoviscidose (abstract 749)



Apprentissage de l'entretien motivationnel aux parents d'enfants ou d'adolescents atteints de mucoviscidose (abstract 749)

- La communication entre parents et enfants, *à fortiori* les adolescents est souvent complexe. Ceci a un impact sur la qualité des soins et notamment la prise des traitements. Ceci est une véritable source de conflit (harcèlement du côté de parents, refus du côté des patients).
- Partant de ce constat, l'auteure propose d'enseigner aux parents les techniques de l'entretien motivationnel (EM). Habituellement, l'EM est utilisé par les soignants comme outil de communication collaboratif et permet de renforcer la motivation propre d'une personne et son engagement vers le changement (sevrage tabagique, pratique d'activités physiques, gestion de maladie chronique...).

[Retour sommaire](#)



Apprentissage de l'entretien motivationnel aux parents d'enfants ou d'adolescents atteints de mucoviscidose (abstract 749)

- L'originalité de la démarche est d'apporter cette compétence aux parents eux-mêmes pour qu'ils puissent le mettre en place au quotidien. L'objectif est d'adapter l'EM pour que les parents puissent intégrer cette forme de communication à leurs compétences.
- L'étude a porté sur l'évaluation de l'impact du programme d'enseignement de l'EM associant plusieurs techniques pédagogiques : session individuelle, sessions en groupe à distance par visioconférence. Le choix s'est porté sur des parents d'enfants entre 8 et 18 ans (moyenne d'âge 11,4 ans) soucieux de la problématique d'«observance thérapeutique».

[Retour sommaire](#)

Apprentissage de l'entretien motivationnel aux parents d'enfants ou d'adolescents atteints de mucoviscidose (abstract 749)

- Malgré l'intérêt des parents porté à cette étude, l'auteure rapporte des difficultés quant à leur participation et la planification des sessions... Les intervenants étaient des psychologues et des assistants sociaux.
- Dix parents ont pu suivre cet enseignement et ont déclaré avoir enrichi leurs habiletés parentales grâce à l'EM et avoir gagné en capacité relationnelle avec leur enfant.
- La perspective de ce travail est d'associer des parents « experts en EM » dans les modules d'enseignement futurs.

Session W03: Gastroenterology and hepatology

Y a-t-il des preuves d'une insulino-résistance dans les hépatopathies spécifiques de la mucoviscidose ?



Y a-t-il des preuves d'une insulino-résistance dans les hépatopathies spécifiques de la mucoviscidose ?

- La physiopathologie du diabète lié à la mucoviscidose n'est pas parfaitement connue mais le déficit d'insulinosécrétion est un élément important. L'association à un phénomène d'insulino-résistance est probable.
- Dans les pathologies hépatiques non liées à la mucoviscidose comme les hépatopathies dysmétaboliques (NASH), le rôle de l'insulino-résistance est clairement établi, alors qu'il est très discuté dans la littérature dans les pathologies hépatiques liées à la mucoviscidose. L'objectif du travail rapporté par Lucy Connolly était d'établir l'impact de ces hépatopathies sur la survenue de l'insulino-résistance.

Y a-t-il des preuves d'une insulino-résistance dans les hépatopathies spécifiques de la mucoviscidose ?

- Dans cette étude, 71 patients Irlandais de plus de 10 ans atteints de mucoviscidose ont été inclus et répartis en 3 groupes comparateurs.
 - Le groupe 1 incluait 26 patients atteints d'hépatopathies liées à la mucoviscidose (CFLD) définies selon les guidelines de la CFF.
 - Le groupe 2 était représenté par 17 patients sans hépatopathie avec des troubles du métabolisme glucidique de type tolérance anormale au glucose AGT (NoLD/IGT).
 - Le groupe 3 était représenté par 28 patients sans hépatopathie avec des troubles du métabolisme glucidique de type tolérance normale au glucose (NoLD/NGT).
- Les troubles du métabolisme glucidique étaient définis selon l'American Medical Association. L'âge et le sexe étaient similaires entre les 3 groupes.

Y a-t-il des preuves d'une insulino-résistance dans les hépatopathies spécifiques de la mucoviscidose ?

- La comparaison des groupes a montré un BMI et une fonction pulmonaire statistiquement plus bas dans le groupe 2 (noLD/IGT), mais aucune différence pour le critère insulino-résistance HOMA IR. La stratification sur l'âge avec un seuil à 16 ans, ne modifiait pas les résultats. En revanche, les femmes avaient des valeurs d'insuline, de glycémie et un index d'insulino-résistance plus élevé que les hommes.
- En conclusion, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'éléments en faveur d'une insulino-résistance associée aux hépatopathies spécifiques de la mucoviscidose.

Session W01: Airway Transport of Ions, Fluid & Mucus

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



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

- Les patients ayant un déficit en anhydrase carbonique présentent une présentation clinique comparable à la mucoviscidose (Lee et al, Hum Mol Genetics 2016). Ceci pose la question du rôle de l'anhydrase carbonique dans la mucoviscidose, et tout particulièrement dans la signalisation cellulaire car cet enzyme est à la fois un senseur du bicarbonate intracellulaire et un producteur d'AMPc.
- L'augmentation de l'AMPc active ses protéines effectrices, notamment l'échange protéin activated by 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.

[Retour sommaire](#)

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

- Les auteurs démontrent que l'expression de l'anhydrase carbonique est diminuée dans des cultures primaires nasales humaines et murines avec mutations du gène de CFTR, que ce soit en termes de transcrit ou de protéine.
- Il semble exister une régulation de l'expression de l'anhydrase carbonique 2 par CFTR, comme le suggère la réduction de son expression par l'inhibiteur spécifique de CFTR, inh172, et son augmentation par VX-809 dans les cellules primaires F508Del homozygotes.

[Retour sommaire](#)

L'activation de l'anhydrase carbonique restaure la régulation cellulaire dans la mucoviscidose

- L'anhydrase carbonique 2 est plus spécifiquement étudiée compte tenu de sa localisation intracellulaire et de sa très forte expression.
- Son activation par la L-phenylalanine restaure le transport de cholestérol, l'élongation des microtubules et la production d'AMPc. Ce processus est bloqué par l'inhibition de l'adenylyclase par KH7. Son annulation réplique le défaut de transport endosomal.
- Ces observations suggèrent que la dérégulation de l'anhydrase carbonique serait un des mécanismes du phénotype de mucoviscidose cellulaire.

[Retour sommaire](#)

Session S02: CFRD across the Lifespan

Traitement du diabète de la mucoviscidose



Traitement du diabète de la mucoviscidose

- L'objectif principal du traitement du diabète de la mucoviscidose (DM) est de préserver la fonction respiratoire et d'optimiser l'état nutritionnel, à la différence des diabètes de type 1 et 2 où l'objectif est d'éviter les complications vasculaires.
- Pour ces derniers, l'objectif glycémique est défini. Ce n'est pas le cas pour le DM et les recommandations internationales de prise en charge du DM conseillent des objectifs glycémique et d'HbA1c similaires à ceux du diabète de type I ou 2.
- L'insuline est actuellement le seul traitement recommandé pour le diabète, 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.

[Retour sommaire](#)

Traitement du diabète de la mucoviscidose

- En absence d'hyperglycémie à jeun, l'injection préprandiale d'insuline rapide en fonction des apports est conseillée. En cas d'hyperglycémie à jeun, le schéma basal/bolus est utile.
- Les pompes à insuline peuvent aider en cas de prises alimentaires irrégulières et complexes, mais leur gestion est souvent lourde pour les patients.
- En cas de nutrition entérale, l'insulinothérapie doit être majorée.
- En cas de corticothérapie, il est proposé de majorer l'insulinothérapie de 1 unité NPH d'insuline pour 5 mg de cortisone.

Traitement du diabète de la mucoviscidose

- La plupart des antidiabétiques oraux n'ont pas été évalués dans la mucoviscidose. Quelques essais cliniques randomisés ont évalué le repaglinide. Ils ont montré une amélioration de l'IMC à 6 mois. Ce bénéfice cependant n'est plus observé à 12 mois contrairement à l'insuline.
- Une autre étude non contrôlée, comparant repaglinide et insuline n'a pas montré d'efficacité à 24 mois, en particulier en termes de bénéfice nutritionnel.
- Les agonistes du récepteur glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4 ou gliptines) ne semblent pas adaptés pour la mucoviscidose puisqu'ils provoquent une perte de poids.
- Quant aux modulateurs du CFTR et notamment l'ivacaftor, ils pourraient être associés à une augmentation de la sécrétion d'insuline.

[Retour sommaire](#)

Traitement du diabète de la mucoviscidose

- La transplantation d'îlots pancréatiques est toujours en cours d'évaluation. Elle ne permet pas toujours l'arrêt de l'insulinothérapie. Elle 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.
- L'ensemble de cette panoplie constitue un arsenal thérapeutique varié qui peut être adapté aux différentes situations.

Session S09: The spectrum of CF Muco-obstructive airway disease

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



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

- 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.
- Le modèle porcin, très proche de la maladie humaine, a permis de mieux comprendre ces mécanismes, en étudiant in vivo le transport muco-ciliaire (TMC) au niveau de la trachée. Si à l'état de base, il n'y a pas de différence du TMC entre le modèle sain et malade, la stimulation cholinergique de la production du mucus, démasque une accumulation du mucus.

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

- Grâce à des marquages différentiels de lectines, on peut différencier les mucines de type MUC5AC sécrétées par les cellules à mucus dans les voies distales (marquage à la Jacaline) et les mucines de type MUC5B sécrétées par les glandes sous-muqueuses dans les voies proximales (marquage à la WGA). Ceci permet de visualiser la dynamique de sécrétion et de détachement des mucines.
- Les mucines MUC5B apparaissent comme des «mèches» qui restent attachées au canal de la glande sous-muqueuse. Les mucines MUC5AC ressemblent à des feuillets plutôt que des fils et sont plus souvent observées sur les voies aériennes des cochons malades.

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

- Elles tendent à s'attacher au mèches MUC5B pour former un réseau complexe. 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.

Lien entre mucus et inflammation

- Les observations récentes suggèrent que dès les premières heures, il existe une accumulation de mucus et une inflammation en dehors de toute infection.
- Ceci corrobore des observations issues de modèles animaux, notamment la souris surexprimant β ENAC, (Mall Nat Med 2004), et le furet (Rosen et al, AJRCCM 2018).
- Le mécanisme de cette « inflammation stérile » pourrait être rapporté à l'hypoxie au sein des plaques de mucus (Chen Nat Med 2007).

Lien entre mucus et inflammation

- IL1 est une cytokine inflammatoire, synthétisée par les cellules épithéliales en réponse à différents stress, notamment la nécrose, retrouvée dans les voies aériennes malades et chez les souris β ENAC (Mall AJRCCM 2008).
- L'expression du récepteur de IL1 est augmentée par le relargage de IL1. La délétion du récepteur de IL1 réduit l'inflammation neutrophilique associée à la nécrose épithéliale dans les voies aériennes des souris β ENAC, réduit leur mortalité et l'altération structurale (Fritzsching et al AJRCCM 2015).
- L'inhibition sélective de cette voie de signalisation par un inhibiteur, Anakinra (Hacker et al, Nat Immunol 2011), diminue l'inflammation neutrophilique et l'atteinte pulmonaire dans le modèle murin.

Lien entre mucus et inflammation

- Des études récentes montrent la pertinence clinique de ces observations. Une étude sur les lavages broncho-alvéolaires d'enfants australiens dépistés montre que IL1 est corrélé au niveau d'inflammation neutrophilique et à l'atteinte pulmonaire, de façon indépendante de l'infection (Montgomery et al, JCF 2018).
- Le gène du récepteur de IL1 pourrait être un gène modificateur dans la mucoviscidose (Stanke et al, ERL 2017).
- L'ensemble de ces observations suggère que IL1-R pourrait être une piste thérapeutique.

Session S09: The spectrum of CF Muco-obstructive airway disease

Mucus et atteinte précoce de la
mucoviscidose



Mucus et atteinte précoce de la mucoviscidose

- Le mucus produit dans les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose est incomplètement caractérisé. L'équipe de Chappel Hill étudié 124 lavages broncho alvéolaires (LBA) d'enfants dépistés, âgés en moyenne de $3,3 \pm 1.7$ ans qui ont été comparés à 32 lavages broncho alvéolaires contrôles (âge $3,2 \pm 2$ ans).
- 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.

Mucus et atteinte précoce de la mucoviscidose

- La quantité totale de mucus et le nombre de flocons est corrélé au risque de bronchectasies ultérieures. La formation de ces « flocons » est encore mal comprise mais pourrait impliquer IL1, la production excessive de ROS et l'hypoxie (Montgomery ERJ 2017).
- Ces flocons constituent des gels permanents, non dissous par l'hydratation. Leur dissolution requiert des molécules chimiques, tel le DTT et de nouveaux mucolytiques.

Session S11: CF liver disease: advances & challenges

Utilité des dosages biologiques sériques et de l'imagerie dans le diagnostic et la prédiction des atteintes hépatiques dans la mucoviscidose.



Utilité des dosages biologiques sériques et de l'imagerie dans le diagnostic et la prédiction des atteintes hépatiques dans la mucoviscidose.

- L'objet de cette communication a concerné les marqueurs de suivi de l'évolution des lésions hépatiques liées à la mucoviscidose et la façon de prédire leur apparition.
- L'élévation des enzymes hépatiques (gammaGT et transaminases) est connue comme facteur prédictif de lésions hépatiques. Le taux de plaquettes, quand il est inférieur à $150 \times 10^9/L$, est également évocateur de lésions hépatiques et un bon marqueur de suivi de ces lésions. Enfin, l'augmentation du score APRI, rapport de concentration ASAT / plaquettes, est associée à l'existence d'une fibrose hépatique authentifiée par la biopsie.

[Retour sommaire](#)



Utilité des dosages biologiques sériques et de l'imagerie dans le diagnostic et la prédiction des atteintes hépatiques dans la mucoviscidose.

- La mesure de la rigidité du foie peut différencier les différents types de lésions hépatiques et la répétition des mesures permet de suivre leur progression. Les variations d'élasticité hépatique peuvent révéler des lésions précoces, surtout lorsqu'il existe une hypertension portale. En pratique l'élasticité hépatique est mesurée par fibroscan.
- D'autres techniques sont en cours d'évaluation, comme l'imagerie par radiation acoustique forcée, ou l'élastographie par résonance magnétique. Les études protéomiques du sérum dans l'étude PUSH n'ont pas encore fait leurs preuves comme éléments prédictifs d'apparition des lésions hépatiques dans la mucoviscidose mais certaines semblent prometteuses.

Utilité des dosages biologiques sériques et de l'imagerie dans le diagnostic et la prédiction des atteintes hépatiques dans la mucoviscidose.

- D'autres marqueurs biologiques sont en cours de test comme les microARNs, témoins importants de régulation des processus cellulaires retrouvés dans les lésions hépatiques. Leur valeur prédictive dans le développement de lésions hépatiques est en cours d'évaluation. En revanche, la recherche de gènes modificateurs n'a pas permis d'identifier de marqueurs prédictifs de lésions hépatiques.
- En conclusion, seules les anomalies des enzymes hépatiques, l'élastométrie hépatique et l'aspect ultrasonique du foie sont actuellement des éléments prédictifs des lésions hépatiques futures liées à la mucoviscidose et à ce jour aucun nouveau marqueur ne permet leur détection précoce.

Session W14 : Endocrine

Amélioration de la fonction respiratoire
modifie-t-elle l'incidence du diabète ?



Amélioration de la fonction respiratoire modifie-t-elle l'incidence du diabète ?

- L'amélioration globale de l'état de santé des patients pédiatriques atteints de mucoviscidose, et plus particulièrement de leur fonction respiratoire, a-t-elle un impact sur l'incidence du diabète ?
- Une étude rétrospective a été menée à partir des données du registre canadien de la mucoviscidose (CCFR) de 2000 à 2016 pour déterminer les facteurs de risque de diabète chez des patients de 10 à 18 ans, qui avaient réalisés une HGPO annuellement. Un sous-groupe incluant uniquement les patients du centre de Toronto était également analysé.

Amélioration de la fonction respiratoire modifie-t-elle l'incidence du diabète ?

- Dans cette analyse, 3139 patients ont été inclus dont 514 patients diabétiques, diagnostiqués à un âge médian de 14,9 ans. En analyse multivariée, les facteurs de risque associés au diabète étaient les suivants : sexe féminin, génotype delF508 homozygote, âge, Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA), maladie hépatique liée à la mucoviscidose (CFLD).
- L'incidence globale du diabète était de 2,36 par 100 patients par an. La comparaison sur 3 périodes consécutives 2000-2004, 2005-2009 et 2010-2016, a montré une diminution significative de l'incidence du diabète au travers des 3 périodes analysées de 4,56 à 2,25 par 100 patients par an ($p = 0,001$).

Amélioration de la fonction respiratoire modifie-t-elle l'incidence du diabète ?

- Cette diminution significative était plus marquée pour le sous-groupe concernant uniquement le groupe de patients de Toronto, probablement en raison de la parfaite homogénéité des méthodes de dépistage et la confirmation du diagnostic dans ce sous-groupe.
- L'incidence du diabète dans la population pédiatrique canadienne semble donc en diminution, ce qui contraste avec l'incidence croissante des diabètes de type 1 et 2 dans la population générale pédiatrique canadienne. Ces changements pourraient s'expliquer par une amélioration globale de l'état pulmonaire et de l'inflammation en lien avec la maladie.

Session W04 : Epidemiology and health services research

Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada



Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada

- L'objectif du travail de Michelle Murray était d'estimer la survie au Canada en fonction de l'âge et du sexe et de comparer les facteurs influençant les décès avant et après 30 ans. En effet, l'âge médian de survie des patients atteints de mucoviscidose est régulièrement évalué.
- Mais cette donnée est largement sous-estimée et l'âge médian de survie est souvent largement atteint, voire dépassé. Plusieurs études rapportent un âge médian de survie moins élevé chez les femmes atteintes de mucoviscidose.

[Retour sommaire](#)

Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada

- Les données de 4881 patients du registre canadien (CCFR) de 2012-2016 ont été incluses dans cette analyse. Les facteurs de risque de mortalité évalués étaient les suivants : sexe, race, âge au diagnostic, IMC, VEMS, colonisation, exacerbations, diabète.
- Trois périodes étaient comparées : 1992-1996, 2002-2006, et 2012-2016. L'analyse a montré une majoration de l'âge médian de survie de 52.6 à 61, à 64.3, puis 68.9 ans selon qu'un patient atteignait l'âge de 35, 40 ou 45 ans respectivement, soit une augmentation de 21 ans de l'âge médian de survie entre les 3 périodes de suivi.

[Retour sommaire](#)



Analyse de la survie dans la mucoviscidose au Canada

- Ainsi, pour les 35 ans et plus, L'analyse montre que 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
- En revanche, cette étude n'a pas observé de différence significative de survie observée entre les femmes et les hommes. Les facteurs associés au décès avant 30 ans étaient le sexe féminin, et l'origine non caucasienne, mais ces facteurs n'étaient pas retenus dans le groupe plus de 30 ans.

Session S07: Healthy habits: promoting physical and mental health through sleep, exercise and nutrition (care)

Sommeil dans la mucoviscidose : place
des stratégies cognitivo-
comportementales



Sommeil dans la mucoviscidose : place des stratégies cognitivo-comportementales

- Dans cette communication, CL Bathgate a rapporté les conséquences de la qualité du sommeil sur la santé mentale et physique, les apprentissages et les phénomènes de croissance et de réparation tissulaire. Plus de 50% des patients atteints de mucoviscidose ont un sommeil perturbé surtout si leur VEMS est inférieur à 70% (Fauroux 2012, Perin 2012, Sawicki 2008).
- Sont en cause les évènements cliniques tels que la toux, la dyspnée, l'hypoxie, l'hypercapnie mais aussi leur état psychique comme l'inquiétude, le stress ou le repli sur soi... Les conséquences sont une baisse des performances quotidiennes, des modifications du comportement alimentaire et des changements d'humeur.

[Retour sommaire](#)



Sommeil dans la mucoviscidose : place des stratégies cognitivo-comportementales

- Dans son intervention, l'auteure a présenté les moyens de répondre à ces troubles du sommeil. Elle a d'abord évoqué succinctement les explorations du sommeil et les corrections des troubles de l'hématose (oxygénothérapie, assistance ventilatoire).
- Puis elle a développé les stratégies cognitivo-comportementales pour lutter contre l'insomnie avec notamment la « Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia ou CBT-I » correspondant à la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) que l'American College of Physicians place en première ligne avant toute médication (2016).

Sommeil dans la mucoviscidose : place des stratégies cognitivo-comportementales

- Les bases de cette technique consistent à modifier son comportement en adoptant des stratégies simples telles que : ne se coucher que lorsqu'on a sommeil ; n'utiliser le lit que pour dormir ; mettre au repos l'activité mentale ; éviter les siestes ; en cas d'éveil supérieur à 30 min, se lever et faire des activités calmes dans une autre pièce ; ne retourner au lit que lorsque le besoin de sommeil réapparaît.
- Ainsi, il est important de questionner la qualité du sommeil de nos patients et pourquoi pas les aider par la CBT-I à récupérer « un sommeil réparateur ».

Session S15: Multidisciplinary approach to nutrition (combination)

Nutrition, clinique, travail social et psychologie



- La description du cas d'une jeune femme de trente ans, atteinte de mucoviscidose, IMC à 17,8, diabétique traitée par insuline, ostéoporotique et souffrant d'une aménorrhée primaire, a permis de discuter de la place des biphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients atteints de mucoviscidose.
- Toutefois, compte tenu de l'absence de données de tolérance de ce traitement, une approche nutritionnelle classique avec l'instauration d'objectif d'apports caloriques agressifs a été préférée dans le cas de cette patiente.

- D'après le registre américain de la mucoviscidose de 2015, 11,3% des patients ont une ostéopénie et 4,9% présentent une ostéoporose, l'incidence augmentant avec l'âge.
- Les complications de l'ostéoporose peuvent être des fractures osseuses, une scoliose, une diminution de l'activité physique, une dégradation des fonctions respiratoires et dans certains centres peuvent entraîner une contre-indication à la transplantation pulmonaire.
- Les autres axes de la prise en charge dans le cas de cette jeune femme furent bien évidemment le contrôle du diabète par une insulinothérapie fonctionnelle et l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Session S14: Progress & Promise of the CFTR Modulator Pipeline

Nucléotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage



Nucléotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage

- L'épissage est une étape de la transcription qui permet la suppression des introns et la jonction des exons. Certaines mutations dites d'épissage sont des mutations qui modifient l'épissage et entraînent une protéine CFTR anormale. Ce sont des mutations de la classe 5 selon la classification des mutations de *CFTR*. La mutation 3849+10kbC>T est une mutation d'épissage au niveau de l'intron 22.
- Dans ce cas, il y a un défaut de l'épissage et un codon stop dans la séquence entraîne un arrêt de la transcription. Selon le tissu, il peut y avoir cependant un épissage normal. Environ 1300 patients dans le monde sont porteurs de cette mutation. Ils sont plus souvent suffisants pancréatiques que la population générale de patients atteints de mucoviscidose, mais ils peuvent avoir une fonction respiratoire très altérée.

[Retour sommaire](#)

Nucléotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage

- Il existe une corrélation entre la fonction respiratoire appréciée par le VEMS et la proportion d'épissage normal mesurée dans les cellules des voies aériennes. Ainsi, une modulation de l'épissage tendant vers une augmentation de l'épissage normal pourrait être une approche thérapeutique.
- Les nucléotides antisens sont des séquences courtes ARN-like qui peuvent se fixer à l'ARN cible, masquer la région de reconnaissance de l'exon aberrant et promouvoir l'épissage normal. Ils ont l'avantage de ne pas nécessiter de vecteur. Les auteurs ont mis au point des nucléotides antisens appelés SPL84-23.
- Dans des cellules FRT et des lignées de cellules épithéliales des voies aériennes avec mutation 3849+10kbC>T, ces oligonucléotides ont permis 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](#)

Nucléotides antisens pour le traitement des mutations d'épissage

- Ces résultats ont été retrouvés dans des cultures primaires des cellules des voies aériennes de patient homozygote et hétérozygotes pour la mutation. Notamment, sur des cellules de 5 patients hétérozygotes avec des mutations variables associées, la fonction de CFTR était à 43% de la fonction normale.
- 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: Progress & Promise of the CFTR Modulator Pipeline

Que peuvent nous apporter les organoïdes en pratique clinique ?



Que peuvent nous apporter les organoïdes en pratique clinique ?

- Les organoïdes sont des modèles *ex vivo* développés ces dernières années. Dans la mucoviscidose, ils sont développés à partir de tissu intestinal sur biopsie rectale qui est une procédure indolore et bien tolérée. A partir des cryptes de l'épithélium intestinal, les cellules souches sont isolées et mises en culture. Elles forment des structures arrondies sur lesquelles la fonction de CFTR peut être étudiée après stimulation.
- Si CFTR a une fonction normale, les transports d'ions et d'eau suivant la stimulation entraînent une dilatation de l'organoïde mesurable au microscope. Les organoïdes peuvent être conservés dans une biobanque pour étude ultérieure.

Que peuvent nous apporter les organoïdes en pratique clinique ?

- L'équipe néerlandaise qui a mis au point ces organoïdes pour la mucoviscidose a étudié la fonction de CFTR sur des organoïdes établis à partir de biopsie rectale réalisée chez des nouveau-nés atteints de mucoviscidose.
- Les nouveau-nés ont été suivis et leurs caractéristiques cliniques à 1 an variaient en relation avec la réponse observée sur les organoïdes : les nouveau-nés avec une faible fonction de CFTR mesurée sur l'organoïde avait une moins bonne fonction pancréatique et une moins bonne fonction respiratoire à 1 an que les nouveau-nés avec une fonction CFTR plus élevée observée sur l'organoïde (de Winter de Groot K et al, [Eur Respir J.](#) 2018 Sep 17;52(3)).

[Retour sommaire](#)

Que peuvent nous apporter les organoïdes en pratique clinique ?

- Le groupe a également montré chez des patients atteints de mucoviscidose que la fonction de CFTR mesurée sur les organoïdes avait une bonne corrélation avec la fonction respiratoire du patient apprécié par VEMS et le test de la sueur. Cependant, chez des patients avec un même génotype, les fonctions de CFTR mesurées sur les organoïdes variaient considérablement.
- Ainsi, les organoïdes pourraient aider en pratique clinique à déterminer des sous-groupes de patients à risque d'évolution sévère de la maladie.

Session S14: Progress & Promise of the CFTR Modulator Pipeline

Quel traitement proposer pour les mutations rares ?



Quel traitement proposer pour les mutations rares ?

- 7 à 10% des patients atteints de mutations ultra-rares n'ont aujourd'hui pas accès aux nouveaux traitements de la mucoviscidose.
- Dans le projet européen HIT-CF, débuté en janvier 2018, l'ECFS Clinical Trial Network (ECFS-CTN) s'associe à un groupe de 4 sociétés pharmaceutiques et de sociétés savantes pour proposer à ces patients l'accès à des traitements correcteurs.
- La première phase du projet consistera à collecter 700 biopsies rectales de patients avec une ou deux mutations ultra-rares en Europe. Hubrecht Organoid Technology (HUB) convertira ces biopsies en organoïdes. Les organoïdes sont des structures multicellulaires qui reproduisent *in vitro* la micro-anatomie de l'organe. Elles peuvent être cultivées et conservées plusieurs années.

[Retour sommaire](#)

Quel traitement proposer pour les mutations rares ?

- La deuxième phase consistera à créer une biobanque facile d'accès pour tester les futures thérapeutiques en mettant ces organoïdes à disposition des trois laboratoires partenaires (Utrecht, Louvain et Lisbonne). Ils testeront dans un premier temps les principaux médicaments des sociétés pharmaceutiques participantes.
- Une fois les résultats des tests sur les organoïdes connus, trois ou quatre essais randomisés, en double aveugle contre placebo, débuteront en testant un seul médicament ou combinaison. Les patients seront affectés à un essai en fonction de l'effet du produit sur les organoïdes intestinaux cultivés et non uniquement en fonction de leur génotype. Cela permettra d'objectiver la corrélation *in vitro/in vivo*.

Quel traitement proposer pour les mutations rares ?

- D'autres tests avec des combinaisons de médicaments pourront ensuite être effectués.
- Un autre objectif sera de permettre le remboursement d'un traitement pour lequel le patient n'est pas éligible mais dont la réponse sur organoïdes est pertinente.
- La banque est en cours de constitution

Session W13: Lung transplantation in CF

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



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

- La dénutrition est un frein à la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose évoluée.
- Afin de déterminer si les patients transplantés dénutris ont une évolution similaire à celle des patients transplantés non atteints de mucoviscidose, Kathleen Ramos a comparé dans la base de données UNOS tous les 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 transporteurs américains).

[Retour sommaire](#)

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

- L'analyse montre que la médiane de survie est de 7 ans pour les patients transplantés atteints de mucoviscidose avec IMC inférieur 17 alors qu'elle est de 8,2 ans pour ceux qui ont un IMC supérieur à 17.
- En revanche, l'IMC ne semble pas avoir d'impact sur la survie des patients avec fibrose pulmonaire ou atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) puisqu'une survie médiane de 6,5 ans a été retrouvée quelque soit l'IMC chez ces patients.

Soins palliatifs appropriés pour les patients atteints de mucoviscidose en attente de transplantation pulmonaire ?

- Il n'existe pas de pratique standard concernant la place des soins palliatifs lors de la transplantation pulmonaire. L'enquête rapportée par Elisabeth Delon de l'Université de Chapel Hill a analysé l'intérêt des soins palliatifs chez les patients en attente de transplantation auprès de 3 différents acteurs autour de la greffe : le patient, l'entourage et les soignants.
- Pour tous les groupes et en particulier pour les soignants, les soins palliatifs ont leur place dans la mucoviscidose. Leur pratique est cependant différente par rapport à d'autres maladies, notamment en raison d'une trajectoire imprévisible de la maladie, et de l'isolement du patient.

Soins palliatifs appropriés pour les patients atteints de mucoviscidose en attente de transplantation pulmonaire ?

- Dans ce contexte, les soignants perçoivent la transplantation comme un projet de vie par rapport aux soins palliatifs vécus comme fin de vie.
- Des études complémentaires seront nécessaires pour déterminer ce que les soins palliatifs peuvent apporter au patient au cours de la transplantation.

Session S16: The multidisciplinary care of the CF patient with NTM (care)

Efficacité/toxicité pour les traitements des infections à mycobactéries non tuberculeuses : un équilibre difficile ?



Efficacité/toxicité pour les traitements des infections à mycobactéries non tuberculeuses : un équilibre difficile ?

- Les infections à mycobactéries non tuberculeuses relèvent d'un traitement prolongé associant plusieurs antibiotiques potentiellement responsables de toxicité et d'interaction médicamenteuse.
- L'équilibre entre efficacité et toxicité et la surveillance des taux sériques sont primordiaux. Le traitement des patients atteints de mucoviscidose doit également prendre en compte des conditions pharmacocinétiques spécifiques à ces patients, comme une clairance et des volumes de distribution plus importants, une élimination rénale spécifique, et une biodisponibilité moins bonne, nécessitant des doses plus élevées. Les comorbidités telles que la malabsorption, les complications hépatiques, le diabète peuvent également modifier l'absorption des antibiotiques.

[Retour sommaire](#)



Efficacité/toxicité pour les traitements des infections à mycobactéries non tuberculeuses : un équilibre difficile ?

- La prise en charge des mycobactéries incluant les doses utilisées et la surveillance des antibiotiques avec dosage s'appuie sur les recommandations de la CFF et de l'ECFS qui sont extrapolées des patients non atteints de mucoviscidose.
- Le dosage optimal dans cette population spécifique n'est pas connu pour de nombreux d'antibiotiques. Cet élément est important et peut conduire à un traitement sous-optimal par sous-dosage ou engendrer des problèmes de résistance. La surveillance des dosage d'aminoglycosides (amikacine et streptomycine) est recommandée. En dehors de ces traitements, le monitoring par dosage n'est pas recommandé en routine, sauf en cas d'échec de traitement ou d'interaction médicamenteuse.

[Retour sommaire](#)

Efficacité/toxicité pour les traitements des infections à mycobactéries non tuberculeuses : un équilibre difficile ?

- Actuellement, la corrélation entre les concentrations sériques médicamenteuses, les cibles pharmacodynamiques et les objectifs cliniques de traitement sont mal connus. Les interactions médicamenteuses sont également nombreuses, du fait de la modulation du cytochrome P450, en cas de traitement par la rifampicine et les modulateurs de CFTR notamment.
- Outre l'ototoxicité et la néphrotoxicité, les autres effets secondaires sont l'allongement du QT, la décoloration cutanée, la photosensibilité, neuropathie et leucopénie. Beaucoup de ces toxicités sont dose-dépendantes et peuvent conduire à des réductions de dose et potentiellement une baisse d'efficacité du traitement.

[Retour sommaire](#)

Session W19: Nutrition research (research)

Lien entre la capacité d'autonomie des patients au quotidien et l'index de masse corporelle ?



Lien entre la capacité d'autonomie des patients au quotidien et l'index de masse corporelle ?

- Afin de déterminer s'il existe un lien entre l'index de masse corporelle (IMC) et la capacité des patients adultes atteints de mucoviscidose de s'assumer au quotidien, les auteurs de cette étude ont adapté un outil existant sur les capacités d'autonomie et d'adaptation dans les actes de la vie quotidienne (Sawicki 2009).
- De ce questionnaire qui comportait de multiples questions sur l'autonomie, les auteurs en ont retenu une particulièrement intéressante : « Faites-vous vous-même les courses et cuisinez-vous vos repas ? ».

Lien entre la capacité d'autonomie des patients au quotidien et l'index de masse corporelle ?

- La question a été posée à de jeunes patients adultes (18-25) atteints de mucoviscidose et les réponses étaient mesurées par une échelle de Likert : (4) « je les fais toujours », (3) « j'apprends à le faire », (2) « je ne sais pas comment faire », (1) « cela ne m'intéresse pas », (0) « je n'ai pas besoin de le faire ».
- Les réponses ont été classées en « OUI » (3-4) ou « NON » (0-2). Au total, 15 adultes, 10 hommes et 5 femmes, d'âge médian 23 ans ont été inclus dans cette étude. Leur IMC médian était de 19,9 (17,0 – 22,2) et le VEMS à 60% (27 – 77).

Lien entre la capacité d'autonomie des patients au quotidien et l'index de masse corporelle ?

- L'analyse a révélé que l'IMC des patients ayant répondu OUI était significativement plus élevé que celui des patients ayant répondu NON [21,4 [19,8-23,1] versus 16,9 [16,7-18,0] ($p=0,001$)].
- Ce résultat souligne l'importance pour le patient d'acquérir une certaine autonomie au quotidien surtout pour la gestion des repas, l'association entre l'IMC et la fonction pulmonaire étant clairement établie.
- Les auteurs notent le faible effectif et souhaitent développer des interventions éducatives précoces notamment en pédiatrie.

Session W19: Nutrition research (research)

Croissance linéaire chez les enfants atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor ou ivacaftor/lumacaftor



Croissance linéaire chez les enfants atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor ou ivacaftor/lumacaftor

- La croissance des enfants atteints de mucoviscidose est grevée par la malabsorption digestive, l'atteinte respiratoire et l'impact de la CFTR sur la sécrétion d'hormone de croissance.
- Afin de déterminer l'effet des traitements par modulateurs sur le Z-score de la taille des enfants, une analyse cas-témoin rétrospective des données de croissance d'une cohorte pédiatrique de 105 patients de 2 à 18 ans a été réalisée selon un modèle linéaire mixte et les patients sous modulateurs ont été appariés par âge et sexe à des patients non traités.

Croissance linéaire chez les enfants atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor ou ivacaftor/lumacaftor

- Les résultats montrent que leur poids et IMC sont normaux mais leur Z-scores de taille inférieure à la moyenne, que ce soit à l'âge de 2 ans ou de 10 ans ($Z = -0.22 \pm 0.09$, $p = 0.019$ et $Z = -0.30 \pm 0.12$, $p = 0.014$, respectivement).
- Les Z scores de taille des parents étaient de + 0,31 pour les mères et +0,29 pour les pères, indiquant que les enfants atteints de mucoviscidose n'avaient pas atteint leur taille cible.
- L'impact de l'ivacaftor sur la taille est significatif avec un Z-score de + 0,18 points par an dans le groupe traité ($n = 8$) versus +0,06 dans le groupe contrôle ($N = 16$) ($p = 0.002$).

Croissance linéaire chez les enfants atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor ou ivacaftor/lumacaftor

- Cependant, les auteurs indiquent que la croissance du groupe ivacaftor était déjà plus importante avant traitement.
- Concernant Ivacaftor-Lumacaftor, le groupe traité (n=15) avait un Z-score pour la taille augmentant de +0,025 versus -0,065 points/an (p= 0,018) dans le groupe contrôle (n=15), pour un z-score similaire entre les 2 groupes avant traitement.
- Le traitement par modulateurs de CFTR permet donc une augmentation de la croissance linéaire chez les patients

Session S14: Progress & Promise of the CFTR Modulator Pipeline

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



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

- Les mutations entraînant des codons stop anormaux appartiennent aux mutations de classe 1 dans la classification des mutations de *CFTR*. Elles sont présentes chez 11% des patients et entraînent un arrêt prématuré de la transcription et une absence de protéine CFTR fonctionnelle.
- L'utilisation d'agents permettant une translecture de ces codons stop anormaux est une approche thérapeutique pour les patients présentant ces mutations.
- PTC124, développé par les laboratoires PTC Therapeutics, n'a pas prouvé son efficacité dans la mucoviscidose et son développement dans cette indication a été abandonné.

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

- Certains aminoglycosides permettent une translecture des codons stop anormaux, mais ne peuvent être utilisés du fait de leurs effets indésirables. Des dérivés des aminoglycosides sont en cours de développement par les laboratoires Eloxx et un essai de phase 2 chez les patients présentant la mutation G542X devrait commencer prochainement.
- Les auteurs de cette communication se sont également intéressés à une autre approche thérapeutique des mutations de classe 1, l'inhibition de la voie de dégradation des ARNm non-sens. Ils ont notamment développé un modèle in vitro permettant de tester rapidement la translecture des codons stop et la voie de dégradation des ARNm non-sens.

[Retour sommaire](#)

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

- Ils ont ainsi testé 750 000 composés et identifié ceux qui permettent la translecture des codons stop anormaux, l'inhibition de la voie de dégradation des ARNm non-sens, ou les deux.
- Ces composés, nommés « série 37240 » ont ensuite été testés dans les cellules FRT, des lignées de cellules épithéliales des voies aériennes et des cellules des voies aériennes en culture primaire.
- L'analyse des résultats de ces tests a révélé que les composés identifiés avaient une activité sur plusieurs codons stop anormaux et qu'ils augmentaient l'expression et la fonction de CFTR dans les modèles cellulaires. Des essais sur modèles animaux sont prévus.

Session W12: CFTR: Novel Approaches to Modulate CFTR

Ganglioside GM1 comme nouveau traitement pour stabiliser CFTR à la membrane plasmique



Ganglioside GM1 comme nouveau traitement pour stabiliser CFTR à la membrane plasmique

- Il a été prouvé que dans les cellules épithéliales bronchiques de patients atteints de mucoviscidose, le manque de CFTR au niveau de la membrane est corrélé à une diminution en GM1 (Itokazu Y et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2014; 306: C819-30).
- En utilisant un produit radioactif et photoactivable dérivé de GM1, les auteurs ont démontré également que l'activité de GM1 était positivement corrélée à la fonctionnalité du CFTR. Ils ont ensuite analysé l'effet de GM1 sur l'expression du CFTR traité par VX-809, VX-770, seuls ou en combinaison.
- L'adjonction du GM1 permettait une augmentation de la quantité de CFTR mature dans toutes les configurations et des protéines d'échafaudage NHERF1 et ezrin.

[Retour sommaire](#)

Ganglioside GM1 comme nouveau traitement pour stabiliser CFTR à la membrane plasmique

- Cette stabilisation à la membrane est associée à une restauration de l'activité car des tests in vitro montrent que le traitement par GM1, associé à VX-770 et VX-809, permet d'augmenter la fonction du CFTR.
- Ces résultats ont confirmé le rôle de GM1 dans l'amélioration de la stabilité et de la fonctionnalité de CFTR, suggérant qu'il puisse être utilisé en adjonction aux thérapies correctrices et potentialisatrices existantes ou futures.

Session W8: Advancing Basic Science Toward a "One-Time" CF Cure

Administration par aérosol d'un système de transfert de gène piggyBac/adénovirus chez le cochon : distribution et correction phénotypique.



Administration par aérosol d'un système de transfert de gène piggyBac/adénovirus chez le cochon : distribution et correction phénotypique.

- Le transfert du gène CFTR normal dans les voies aériennes est une approche qui pourrait bénéficier à tous les patients atteints de mucoviscidose, indépendamment de leur génotype.
- Les auteurs ont utilisé un système de transfert de gène appelé piggyBac/adénovirus qui combine l'utilisation d'un transposon (piggyBac) pour délivrer le gène d'intérêt de façon persistante dans les cellules, et l'utilisation d'un adénovirus comme vecteur.
- Ce système avec le gène rapporteur de la *Green Florescent Protein* (GFP) été administré par aérosol chez le cochon normal. Un adjuvant permettant d'ouvrir les jonctions serrées a également été administré, car le récepteur est basolatéral.

[Retour sommaire](#)

Administration par aérosol d'un système de transfert de gène piggyBac/adénovirus chez le cochon : distribution et correction phénotypique.

- Cinq jours plus tard, l'étude a montré que la GFP était exprimée dans 34 à 48% des cellules des voies aériennes larges, moyennes et distales, c'est-à-dire que la transfection a été efficace.
- Ceci concernait principalement les cellules ciliées, non ciliées et basales de l'épithélium de surface, et des glandes sous-muqueuses. Dans un modèle de porc muté pour le gène *CFTR*, une seule administration par aérosol du cDNA *CFTR* avec le système piggyBac/adénovirus a induit une expression apicale de la protéine *CFTR* dans les cellules des voies aériennes associée à une restauration fonctionnelle de *CFTR*.

Administration par aérosol d'un système de transfert de gène piggyBac/adénovirus chez le cochon : distribution et correction phénotypique.

- Cette amélioration a concerné à la fois le transport de chlorure, le pH du liquide de surface trachéal et l'amélioration de l'activité bactéricide dans les voies aériennes.
- Ainsi, le système piggyBac/adénovirus paraît prometteur pour la transduction des cellules des voies aériennes dans la mucoviscidose. Les auteurs travaillent sur des modifications du vecteur adénoviral pour augmenter la durée d'expression de la transduction.

Session W16: *In vitro* models of CF

Propriétés bioélectriques et les réponses aux molécules mesurés 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

- Les cellules nasales constituent un modèle intéressant pour la recherche mais encore incomplètement validé.
- Des frottis nasal et bronchique de patients transplantés chez 17 sujets homozygotes F508del ont permis de réaliser une étude comparative entre les modèles de culture primaire nasale et bronchique.
- Les propriétés bioélectriques étaient équivalentes pour tous les paramètres mesurés. Le niveau de correction était identique dans les cellules nasales et bronchiques. Bien qu'il existe une variabilité intrinsèque, elle était équivalente dans les 2 modèles.

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

- De même, le nombre de gènes exprimés était identique dans les 2 modèles. Le niveau d'expression de CFTR était équivalent ainsi que certains gènes spécifiquement testés par RNAseq comme EHF, LUC20, SLC26A9, SLC6A14 et SLC9A3.
- Ces observations valident l'utilisation des cellules nasales au sein d'une plateforme pour évaluer les réponses individualisées.

Session W16: *In vitro* models of CF

Cellules souches : modèle pour les thérapies cellulaires ?



Cellules souches : modèle pour les thérapies cellulaires ?

- Pour tester les modulateurs de CFTR selon les génotypes, les lignées cellulaires se révèlent insuffisantes car elles expriment l'ADN de CFTR de façon hétérologue, et ne permettent pas de prendre en compte les anomalies des transcrits ou bien les modifications post-transcriptionnelles.
- Les cellules souches pluripotentes inductibles sont un modèle intéressant. Leur expansion est quasi illimitée, elles sont adaptables pour des approches d'édition de gènes et peuvent se redifférencier en cellules d'intérêt, par exemple les cellules basales respiratoires.

Cellules souches : modèle pour les thérapies cellulaires ?

- Les auteurs de la communication ont détaillé le protocole de génération ainsi que leur purification (Hawkins et al 2017).
- Cet outil permet de mesurer CFTR en termes d'expression et de fonction (constitution d'organoïde). Mais leur principal intérêt est leur utilisation pour les futures thérapies cellulaires.

Session W16: *In vitro* models of CF

Mutations non-sens liées à des codons stop prématurés dans des lignées cellulaires 16HBEo- corrigées et sensibilité différente au système de dégradation des ARNm



Mutations non-sens liées à des codons stop prématurés dans des lignées cellulaires 16HBEo- corrigées et sensibilité différente au système de dégradation des ARNm

- Les lignées cellulaires d'expression hétérologue sont d'intérêt limité car elles ne comportent pas d'intron et, dans le contexte de l'étude des mutations non-sens liées à des défauts des codons stop prématurés (PTC), ne permettent pas d'étudier le système NMD dégradant les ARNm porteurs de ces PTCs.
- La lignée cellulaire établie par D Gruenert, 16HBE14o- a été immortalisée par SV40 et est sensible au système NMD. Ceci a permis de générer par CRISPR/Cas9 différentes lignées homozygotes pour G542X, W1282X, Y122X, R553X, R1162X, G551D, N1303K, et F508Del dans un contexte V470 ou M470. Pour les mutations non-sens, ces modèles permettent de tester le niveau du système de dégradation des ARNm à l'état basal.

[Retour sommaire](#)

Mutations non-sens liées à des codons stop prématurés dans des lignées cellulaires 16HBEo- corrigées et sensibilité différente au système de dégradation des ARNm

- Ceci a permis de vérifier que le niveau de transcrit est diminué pour les 3 mutations : G542X, W2283X et Y122X, comme on s’y attend. Ces lignées permettent également une évaluation pharmacologique différentielle, de l’inhibition du NMD par SMG1, un puissant inhibiteur du NMD, et de la translecture grâce à G418. L’inhibition du NMD est testé par le niveau d’ARNm corrigé et la translecture par la restauration de l’activité de CFTR en chambre de Ussing. Par exemple, la mutation W1282X, est très sensible au système NMD mais répond peu à G418, à l’inverse de Y122X.
- Ces observations montrent que le contexte du PTC influe sur la translecture et illustrent la relevance de ces lignées cellulaires.

[Retour sommaire](#)

Session S01: External Triggers of CF Airway Disease: Instigators & Perpetrators

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

- Le développement des techniques de microbiologie moléculaire a conduit à l'identification du microbiome intestinal et des voies aériennes supérieures. Le microbiome des voies aériennes inférieures est moins connu.
- Il regroupe 2 grandes communautés bactériennes : l'une, apparentée au bruit de fond avec faible charge bactérienne ; l'autre, à plus forte charge bactérienne, enrichie en bactéries commensales des voies aériennes supérieures, anaérobies et anaérobies facultatives, telles *Prevotella*, *Veillonella* ou *Streptococcus* (Segal et al; Nature Microbiology 2016). 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.

[Retour sommaire](#)



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

- Un microbiome de type « oropharyngé » est 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.
- La relevance physiopathologique de cette observation est confirmée par une susceptibilité aux pathogènes accrue dans le modèle de pneumonie (Shenoy AJRCCM 2017) et une voie de réponse immunitaire de type IL-17 dans le modèle de tuberculose. Ce mécanisme immunopathologique serait dû à la forte activité métabolique des bactéries, avec production d'acides gras à chaîne courte, comme le butyrate qui ont un rôle immunomodulateur. Le microbiote des voies aériennes inférieures constitue une cible thérapeutique (Segal thorax 2017).

[Retour sommaire](#)

Session S01: External Triggers of CF Airway Disease: Instigators & Perpetrators

Facteurs déclenchant des phénotypes de
l'atteinte pulmonaire précoce dans la
mucoviscidose



Facteurs déclenchant des phénotypes de l'atteinte pulmonaire précoce dans la mucoviscidose

- Les voies aériennes inférieures comportent un microbiome anormal en contexte de mucoviscidose. Il a pu être étudié à partir de 46 Lavages Broncho-Alvéolaires (LBA) réalisés au sein de la cohorte des nourrissons dépistés (enfants de 3,5 mois-5 ans) et suivis dans la cohorte ARREST-CF australienne
- Entre l'âge de 1 et 2 ans, la transition se fait d'un microbiome basal/normal, (enterobactéries, acinetobacter, cormamoceda, à faible charge bactérienne) vers un microbiome où dominant des bactéries de la flore oropharyngée anaérobie et anaérobie facultative (*streptococcus*, *gemellacae*, *porphyromonas*, *neisseria*, *veillonella*, *fusobactérie*, *granulicatella*, *prevotella*, avec forte charge bactérienne). Ceci est associé avec l'induction d'une inflammation dans le LBA (IL8) et l'initiation de l'atteinte pulmonaire.

[Retour sommaire](#)



Facteurs déclenchant des phénotypes de l'atteinte pulmonaire précoce dans la mucoviscidose

- La transition vers un microbiome où dominant les bactéries associées à la mucoviscidose se fait entre 3 et 5 ans (*xanthomonas*, *staphylocoque*, *moraxella*, *haemophilus*).
- Cette transition est associée avec une progression de l'inflammation et de l'atteinte structurale (broncheectasies, épaisseur des parois bronchiques) ainsi qu'une augmentation de l'inoculum bactérien.
- Les facteurs déclenchants de cette évolution dynamique sont encore mal connus.
- Des données récentes soulignent un rôle important du mucus. Sa charge est augmentée et ceci est associé à un microbiome de type oral.

Session W17: Epidemiology & Management of Infection

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



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

- 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.
- Les auteurs ont testé le gallium intraveineux (IV) chez les personnes atteintes de mucoviscidose avec une colonisation chronique à Pa dans une étude de sécurité et pharmacocinétique. Ils n'ont pas noté d'évènement indésirable, la pharmacocinétique était bonne et le VEMS était amélioré (+100 mL à 28 jours).

[Retour sommaire](#)

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

- Ils ont ensuite effectué une analyse randomisée multicentrique contrôlée contre placebo dans 23 centres américains. Les patients inclus étaient des adultes atteints de mucoviscidose avec une infection chronique à Pa et un VEMS $\geq 25\%$. Ils ont été randomisés pour recevoir pendant cinq jours une perfusion intraveineuse continue de 200 mg/m²/jour de nitrate de gallium IV ou un placebo à volume équivalent.
- Le critère de jugement principal était une augmentation du VEMS d'au moins 5% au 28ème jour. La survenue d'événements indésirables, la concentration de Pa dans les expectorations et la mesure du VEMS au 56ème jour étaient également évalués.

[Retour sommaire](#)

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

- Les premiers résultats ont été diffusés pendant la conférence. 128 patients ont été inclus, 120 des sujets ont été randomisés et 117 ont terminé l'étude.
- Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le critère principal mais une 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). Les concentrations de Pa étaient moins importantes dans les expectorations après traitement par Gallium (-0,63 \log_{10} CFU/g, $p=0,037$).
- Ce traitement semble prometteur mais nous attendons les résultats définitifs de l'étude ainsi que les études de plus grande envergure qui suivront.

[Retour sommaire](#)

Session TPS05: Registry-based research

Effet à long terme de l'azithromycine ?



Effet à long terme de l'azithromycine ?

- Les bénéfices de l'azithromycine dans le contexte de colonisation chronique à *Pseudomonas* sont largement démontrés dans les 6 à 12 premiers mois d'utilisation. Le maintien des bénéfices à plus de 12 mois est plus discuté, malgré une utilisation fréquente dans la pratique courante.
- L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact d'une utilisation prolongée d'azithromycine chez 25 patients qui avaient interrompu leur traitement après 2 ou plus années d'utilisation.

Effet à long terme de l'azithromycine ?

- Les données suivantes ont été collectées via le registre nation Tchèque de mucoviscidose : données cliniques des 25 patients, début et arrêt de l'azithromycine, nombre d'exacerbations par an, colonisation à Staphylocoque et sensibilité au macrolide.
- La durée moyenne de traitement par azithromycine était de 6.8 ans, l'âge moyen d'initiation et d'arrêt du traitement respectivement de 12.2 et 19 ans. Entre la dernière année de traitement et les années suivantes, une augmentation non significative de la fonction respiratoire (VEMS) (+1.875, $p = 0.2$) et du nombre moyen d'exacerbation par an (+0.5, $p = 0.19$) était observée.

Effet à long terme de l'azithromycine ?

- Douze patients ont acquis un Staphylocoque résistant au macrolide pendant leur traitement par azithromycine. Pour 5 d'entre eux, le germe est redevenu sensible au macrolide durant l'année suivant l'arrêt de l'azithromycine.
- Dans cette analyse rétrospective, aucun effet bénéfique de l'azithromycine à long terme n'a été observé sur le VEMS ou le nombre d'exacerbations.
- Mais le faible nombre de patients inclus n'autorise pas de conclusion définitive.

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 Ravoninjavoto, Dr Quitterie Reynaud.

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

