

Synthèse des sessions de l'EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

Belgrade (Serbie) 7-9 juin 2018

Avec la participation de  VERTEX

- **Transplantation : l'attente, le soin, l'espoir** – Marlène Claricia
- **Santé Mentale et Mucoviscidose : Evaluation et soin** – Maya Kirszenbaum
- **MNT : Sources, transmission et traitements** – Quiterie Reynaud
- **Nouvelles approches pour moduler l'inflammation** – Myriam Benhamina
- **L'incontinence chez les patients atteints de la mucoviscidose** – Sophie Ramel
- **Les premières années de la Mucoviscidose** – Carine Choubrac
- **Les traitements ciblant le microbiome** – Stephan Garcia
- **Vivre avec l'incertitude** – Rosa Coucke

ECFS 2018 – Belgrade

Atelier 18

Vendredi 8 juin – 17h à 18h30

Transplantation : l'attente, les soins, l'espoir

Modérateurs :

Rachel Dunk : Royaume-Uni

Amparo Solé : Valence, Espagne

Atelier 18 : Transplantation

L'attente, les soins, l'espoir

Modérateurs :

Rachel Dunk : Royaume-Uni

Amparo Solé : Valence, Espagne

Résumé : Marlène Clairicia-Pierre-Joseph

Attendre une transplantation pulmonaire, différentes expériences : une revue de la littérature

Ulrika Skogeland Stockholm Suède

Introduction

- Il y a peu de greffons
- Le temps d'attente est long, des patients meurent sur liste
- Les soins palliatifs sont rarement faits ou trop tard

Objectif

- Connaitre le vécu des patients sur liste d'attente de greffe
- Faire une revue de la littérature sur l'expérience des patients atteints de mucoviscidose sur liste d'attente de transplantation pulmonaire

Méthode

Utilise le modèle de 9 étapes de Polit et Beck sur la recherche infirmière

- 1 Le but de la revue de la littérature
 - 2 Mots clés, stratégie de recherche et données sont définies
 - 3 Rechercher les articles pertinents
 - 4 Revue de la littérature pour évaluer la pertinence de l'objet d'étude
 - 5 Lire les articles pertinents en entier
 - 6 Résumer les informations récoltées
 - 7 Appréciation critique et évaluation
 - 8 Analyser, conclure les informations et identifier les catégories / thèmes
 - 9 Résumer les résultats
-
- Critères retenus : articles en anglais, après 2002, qualitatifs, différentes méthodes
 - 13 articles recensés, dont 12 qualitatifs

Résultats

Principaux thèmes dégagés

- Pensées existentielles
 - Inquiétude, anxiété, culpabilité, déception, frustration
- Sentiment de sécurité
 - Acception, espoir, foi
- Limitation dans la vie quotidienne
 - Perte de liberté, cloîtré au domicile, isolement

Conclusion

- Pendant l'attente de la greffe pulmonaire
Les patients ont beaucoup de pensées existentielles
Sont conscients de leur sévère limitation quotidienne
Et sont plein d'espoir dans une possible nouvelle vie
- Avant la transplantation le soutien du personnel de santé, de la famille et des amis est vital

Pour ces patients nous suggérons que le personnel de santé devrait avoir une approche multidimensionnelle des soins ; donnant de l'espoir, des soins médicaux tout en initiant dans le même temps des soins palliatifs

La transition chez les patients atteints de mucoviscidose par rapport à la transplantation au Royaume-Uni

Natalie West Baltimore USA

Introduction

- Les différentes thérapeutiques utilisées ont augmenté l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose
- La transplantation pulmonaire peut améliorer la survie et la qualité de vie de ces personnes
- Adresser suffisamment tôt les patients dans un centre de transplantation est crucial

Objectifs

- Evaluer les pratiques actuelles des centres du Royaume-Uni pour la transition
- Améliorer le suivi
- Diminuer les peurs et l'anxiété
- Poursuivre par l'évaluation des pratiques dans les centres aux USA
- Comment procède l'équipe du CRCM

Méthode

Etude multicentrique

- Questionnaire envoyé à tous les centres au Royaume-Uni en janvier 2018 pour recueillir
 - Expérience avec la transplantation pulmonaire
 - Pratique de transition pour les patients requérant une greffe
 - Communication entre le CRCM, le centre de transplantation et les patients

Résultats

Membre de l'équipe	Adultes (92)	Pédiatrie (24)	Mixte (12)	Total (128)
Infirmière	15 (11.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	17 (13.3%)
Médecin	30 (23.4%)	14 (10.9%)	3 (2.3%)	47 (36.7 %)
Diététicienne / psychologue	23 (18.0%)	3 (2.3%)	4 (3.1%)	30 (23.4%)
Autre	24 (18.8%)	6 (4.7%)	4 (3.1%)	34 (26.6%)
Années d'expérience				
0-2	18 (14.1%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	22 (17.2%)
3-5	15 (11.7%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	21 (16.4%)
6-10	15 (11.7%)	3 (2.3%)	2 (1.6 %)	20 (15.6%)
> 10	44 (34.4%)	17 (13.3%)	4 (3.1%)	65 (50.8%)
Femme	62 (48.4%)	15 (10.9%)	10 (7.8%)	86 (67.2%)

Centres réalisant le plus de transplantations

Total des greffes	Adultes(92)	Pédiatrie (24)	Mixte (12)	Total (128)
0	20 (15.6 %)	18 (14.1%)	2(1.6%)	40(31.3%)
1 -5	60 (46.9%)	5 ((3.9%)	10 (7.8%)	75 (58.6%)
6 - 10	5 (3.9%)	0	0	5 (3.9%)
11- 15	1 (0.8%)	0	0	1(0.8%)
Ne sais pas	6 (4.7%)	1 (0.8%)	0	7 (5.5%)

Comment l'équipe de votre centre communique avec les patients sur la transplantation?

- Discute du déroulement de la mise sur liste de transplantation avec le patient : 96.1%
- Donne des informations sur la transplantation pulmonaire : 87.5 %
- Vérifie la compréhension du patient : 85.2
- Organise un rendez vous spécifique pour discuter de la transplantation : 52.3 %
- Un membre du centre de transplantation vient voir le patient au CRCM : 12.5 %

Important : on doit commencer le processus sans doute trop tard...

- Discussion trop tardive : 21.7%
- Proposé trop tard : 18.8%
- Trop malade pour être mis sur liste
- Le temps a un impact négatif 28.1 %

Conclusion

Il reste encore beaucoup de travail à faire !

- Il y a peu d'étude disponible sur le déroulement de la transition des patients atteints de mucoviscidose nécessitant une greffe pulmonaire
- Il y a un vrai besoin de développer un processus plus standardisé
- D'autres études impliquant des patients et des familles au Royaume-Uni arrivent
- La comparaison des études anglaise et américaines sera présentée lors de la North American Cystic Fibrosis en 2018

Mise en place d'un document pour des directives de soins avancées pour les patients atteints de mucoviscidose

Fiona Cathcart, Londres Royaume-Uni

Introduction

- Les directives de soins avancées, sont un processus qui aide des adultes de n'importe quel âge et n'importe quel état de santé à comprendre et partager leurs valeurs, objectifs et préférences concernant leurs soins à venir
- Le but est d'aider les personnes à recevoir des soins qui correspondent à leurs valeurs, objectifs et préférences pendant une maladie grave ou une maladie chronique .
- Définition internationale de ACP Sudore et Al 2017

Que voulez vous que
votre famille et vos
amis sachent

Qui est important
pour vous

Préparer les enfants /
boite à souvenirs

Procuration

Souhaits
Finances

Funérailles
Don d'organes

Les choses qui vous
rassurent, réconfortent

Temps de planifier

Comment aimeriez
vous que l'équipe vous
parle de la fin de vie, de la mort

Transplantation

Limites des soins
VNI, ECMO...

Lieux préférés pour
mourir

spiritualité
Religion

Sawicki et al 2008, Steinhauser et al

Résultats

Le document fut mis en place

d'octobre 2016 à avril 2018 chez les patients hospitalisés :

- VEMS < 40%
- Inscrit sur liste de transplantation
- Ou admis pour une complication engageant potentiellement la vie

Rempli avec un membre du CRCM avec qui le patient a développé une relation de confiance

Un an après il a été demandé aux patients de remplir un questionnaire de satisfaction

Statut du patient / transplantation au moment de la rédaction du document

Statut	Nombre de patients
• Sur liste active	10
• Proposé à la greffe	10
• Discussion initiale	1
• Contre-indication à la greffe	10
• Trop bien pour la greffe	2

Suivi des patients

- 7 ont été transplantés
- 1 transféré dans un centre à proximité de son domicile
- 6 patients décédés
 - Soins intensifs : 3 (post transplantation, hémoptysie massive, réanimation transplantation)
 - Domicile : 2
 - Service (CRCM) :1
- 3 (50%) avec directive avancée meurent selon les volontés décrites dans leur document

Résultats des questionnaires de satisfaction

19 patients ont rempli le questionnaire

Questions	Oui	Pas sure	Non	Plus tôt
Avez-vous apprécié remplir le document	17(89%)	2(11%)	0	
Le document a été proposé au bon moment	15(79%)	2		2
Est-il important que cela soit rempli avec un membre de l'équipe avec qui vous vous sentez en confiance	17(89%)			

Qui devrait faire remplir le document

La personne la mieux placée de l'équipe	Nombre de patients
Médecin	8 (42%)
Kinésithérapeute	18 (95%)
IDE spécialisée	16 (84%)
Diététicienne	0
Psychologue	7 (37 %)
IDE du service	3 (16 %)
Equipe des soins palliatifs	8 (42%)

Paroles de patients

- Très aidant, m'a fait pensé à des choses auxquelles je n'aurais pas pensé écrire
- Très complet et bien pensé
- J'ai trouvé cela complet et intéressant
- Nécessaire quand il n'y a pas
- Devrait être présenté à tous les patients atteints de mucoviscidose quel que soit leur état de santé, comme cela vos volontés seront écrites, si vous tombez brutalement malade
- J'ai apprécié le comportement ouvert et honnête de l'équipe et la façon de m'amener à parler de ce sujet avec humour
- La façon dont c'est fait n'est pas si morbide, c'est direct mais pas si dur au point de ne pas répondre
- Il est nécessaire que cela soit fait avec quelqu'un que vous connaissez bien
- Je pense que c'est important que ce soit un membre de l'équipe que l'on peut croire et avec qui on peut parler facilement

Conclusion

- Nous avons développé un document pour les directives des soins avancés spécifique à la mucoviscidose
- Il a reçu un retour positif des patients et de l'équipe
- L'éducation de l'équipe est essentielle pour intégrer ce document en routine dans les soins
- Un e-learning gratuit pour l'équipe médicale a été conçu

Evaluation des informations données
aux patients et à leur famille par les
professionnels des CRCM et centres de
transplantation et des pairs
transplantés en France

V.David Nantes France

D Pougheon- Bertrand

Objectif

- Décrire quand et quelles informations sur la transplantation sont délivrées par l'équipe du CRCM, les centres de transplantation et les pairs aux patients atteints de mucoviscidose et leurs proches.

Registre français 2016

- 6757 patients recensés
- 54.5% sont des adultes
- 807 (12%) transplantés vivants (tous organes)
- 101 transplantés pulmonaires (âge moyen : 31)
- 725 patients adultes transplantés 20% des adultes
- 51 patients sont décédés en 2016
 - 11 en post transplantation
 - 26 transplantés
 - 14 non transplantés

La transplantation est prise en charge à 100% en France par la sécurité sociale

- Tous les patients peuvent être adressés à un centre de transplantation par leur équipe du CRCM
- Tous les patients peuvent être transplantés s'ils répondent aux critères médicaux et psychologiques.
- Il existe 1 centre de transplantation pédiatrique et 7 centres pour les adultes

Le temps moyen d'attente sur la liste nationale d'attente varie entre 3 semaines et 3 mois en fonction du centre de transplantation.

Méthodologie

- Une groupe multidisciplinaire comprenant les professionnels des CRCM, des centres de transplantation, des patients, des parents et des statisticiens ont élaboré 3 types de questionnaires destinés aux 3 catégories de personnes interviewées
 - Professionnels de santé
 - Patients et proches
 - Pairs (transplantés dans les 2 dernières années, sollicités pour partager l'information avec des patients en attente de greffe)

Une analyse croisée et statistique des questionnaires est faite

Résultats

Nombre des questionnaires reçus :

Professionnels de santé : 217

Patients : 50

Proches : 30

Pairs : 17



Peu d'information donnée lors du dépistage ou du diagnostic tardif, sauf à la demande des familles ou des patients

Pas d'information systématique lors du suivi avant une dégradation de l'état de santé

L'intensification des traitements pour éviter la transplantation n'est jamais discutée non plus

Informations données aux patients nécessitant une greffe portent sur :

- Les bénéfices attendus
- Les traitements antirejet et leurs effets secondaires
- Les précautions concernant l'alimentation après la transplantation
- Plus rarement, la procréation après la transplantation, la reprise de la scolarité, du travail, la vie sociale.

Résultats des patients et des pairs

- Les patients et les familles demandent une information plus complète sur l'évolution de la maladie, incluant la transplantation et les nouvelles thérapies rapidement après l'annonce du diagnostic et lorsque la maladie évolue
- Les rencontres avec les pairs sont très appréciées par les patients en attente de greffe mais devraient être mieux préparées et organisées, incluant un soutien du patient pair

Discussion

- Des recommandations pour améliorer l'information sur la transplantation pour les patients et leurs familles à de moments clés de l'évolution de la maladie
- Besoin d'information générale
- Les professionnels de santé devraient avoir un minimum de connaissance sur la transplantation
 - Livret greffe, e-learning en préparation, DU en cours

Les patients devraient avoir des informations sur les traitements

- livret : le registre un outil de la qualité, Mooc

- Donner l'opportunité régulièrement aux patients de poser des questions
 - Fiche : des mots pour le dire
- L'information sur la transplantation devrait être délivrée dès les premiers signes d'alerte
 - Document sur la représentation du patient sur son état de santé
 - Document d'aide pour une discussion sur la transplantation pour les patients atteints de mucoviscidose quand leur fonction respiratoire diminue

- Discuter avec les patients des conséquences psychosociales, projets de vie et préférences au même moment de l'intensification des traitements
- Journées d'échanges entre CRCM et centre de transplantation doivent être organisées
 - Renforcer la communication entre les équipes
 - Définir le rôle de chacun dans l'information donnée au patient
 - Intégrer un patient pair ; son rôle dans l'information au patient et l'aide qui lui est donnée

Conclusion

- Besoin d'amélioration de l'information et des stratégies d'éducation
- Merci aux patients et aux professionnels du Gethem

Est-ce que la transplantation pulmonaire a
un effet sur l'amélioration de l'état
psychologique des patients adultes atteints
de mucoviscidose ?

Ivana Lalic, Zagreb

Introduction

- Augmentation du nombre de patients atteints de mucoviscidose
- Patients > 18 ans : 29.2% en 1986, 49.7% en 2013
- Croatie : 1/5 des patients (2008)
 - Homme : 53.9% Femme : 46.1 %
- Les patients adultes ont besoin de nouvelles thérapeutiques
- Les médecins et les infirmières font face à de nouvelles présentations et complications de la maladie

Pourquoi les patients vivent plus longtemps ?

- Amélioration de la compréhension de l'histoire naturelle de la maladie
- Progrès dans le diagnostic et les traitements
- Dépistage néonatal
- Optimisation de la nutrition
- Traitements antibiotiques intensifs, anti-inflammatoires
- Kinésithérapie respiratoire
- Transplantation pulmonaire
- Traitements modulateurs
- Approche multi disciplinaire
- Centre de mucoviscidose

La transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose

- L'une des plus commune indication
- C'est la 3ème indication après la BPCO et la fibrose pulmonaire
- Est devenue le traitement standard du stade terminal de la maladie
- Meilleures conditions de survie

- Yusen, Roger D et al . The registry of the international society for heart and lung transplantation (report 2014)janvier 1995-juin 2014

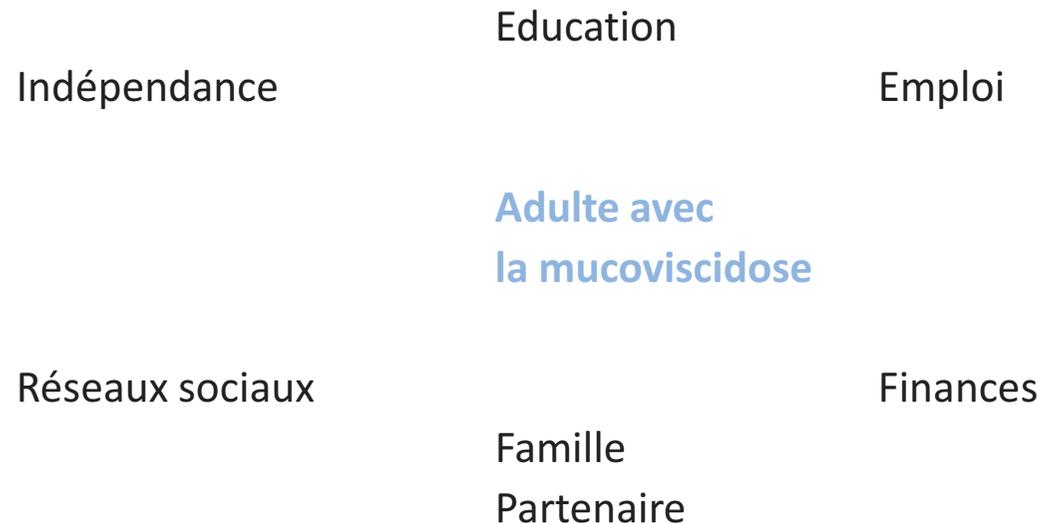
La transplantation

- La dernière thérapeutique pour prolonger la vie des patients dans le stade terminal de la maladie pulmonaire
- Option pour tous les patients avec une maladie pulmonaire avancée qui répond aux critères
- La mucoviscidose n'est pas seulement une maladie pulmonaire, mais une maladie multi systèmes
- La transplantation pulmonaire ne signifie pas la guérison, c'est une transition vers une autre forme de maladie où les manifestations de la mucoviscidose sont encore présents dans les autres organes
- Le processus de mise sur liste de greffe demande une évaluation physique et psychologique, et que les critères généraux de la transplantations soient respectés

L'adulte avec une mucoviscidose

Que veut dire vivre avec la mucoviscidose ?

- Maladie chronique depuis l'enfance
- Avec des difficultés médicales, psychologiques et sociales
- Difficultés pour les patients, leurs familles ...



Dépression et anxiété

- Plus fréquent chez les adultes atteints de mucoviscidose : 30%
- Les individus avec une dépression ou de l'anxiété
 - Pauvre adhésion aux traitements
 - Augmentation des besoins pour une prise en charge multi disciplinaire
 - Augmentation des soins de haute technicité
- Il a été montré une corrélation entre l'anxiété et la dépression avec la fonction pulmonaire et la fréquence des exacerbations

Méthode

- 2 groupes de patients ont participé à l'étude
 - Patients adultes atteints de mucoviscidose : 22
 - Patients transplantés : 6
- Contrôles et données ont été recueillis pour tous les patients
- Tous les patients ont rempli un questionnaire de santé (PHQ9) et une échelle sur l'anxiété (GAD7)
- Les résultats ont été mis en lien avec l'état de santé (fonctions pulmonaires et nutritionnelles)

Résultats

	Peu	Modéré	
Patients atteints de mucoviscidose			Il n'y a pas de corrélation significative entre les mesures anthropométriques et spirométriques et le niveau de dépression ou d'anxiété
Anxiété		52%	
Dépression		95 %	Cela peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients ont un statut nutritionnel normal ou abaissé, et aucun des interviewés n'avait d'anxiété ou de dépression sévère
Patients transplantés			
Anxiété	17%		
Dépression	83%		

Conclusion

- Dans cette étude il a été trouvé une différence significative du niveau d'anxiété et de dépression entre les adultes transplantés et ceux qui ne le sont pas
- La transplantation est un traitement reconnu par les patients
- Les patients ont été soigneusement sélectionnés et régulièrement évalués par l'équipe de transplantation, avant et après la greffe
- La transplantation pulmonaire a significativement contribué à l'amélioration de l'état psychologique et la qualité de vie des patients transplantés

La grossesse après la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose

Frederikke Rönsholt, Copenhagen Danemark

Grossesse chez 4 patientes

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3	Patiente 4
Age lors de la greffe	23 ans	21 ans	24 ans 30 ans rein	21 ans
Age lors de la grossesse	30 ans	24 ans	33 ans	22 ans
VEMS avant greffe	77 %	118%		80%
VEMS après grossesse	78%	124%		70%
Bébé				2.300 kg

Introduction

- 500 patients Danois avec la mucoviscidose répartis entre 2 centres
- 329 patients adultes
- 78 transplantations depuis 1994
- 4 grossesses après transplantations

Conclusion

- La grossesse post transplantation constitue une contre-indication au Danemark
- Ces 4 grossesses ont été décidées par les patientes sans l'accord préalable du centre de transplantation ou du CRCM
- Les suites de la grossesse ont été plus ou moins difficiles.
- Finalement tous les enfants sont en bonne santé et les parents heureux
- Une réflexion par rapport à la gestation après transplantation devrait être initiée

ECFS 2018-Belgrade

Interactive Poster Discussions

Vendredi 8 juin – 15h-16h30

Santé Mentale et Mucoviscidose : Evaluation et soin

Modérateurs :

Mandy Bryon : Londres, Royaume-Uni

Urszula Borawska-Kowalczyk : Warsaw, Pologne

Janice Abbott, Preston, Royaume-Uni

**DÉPISTAGE DES TROUBLES EN SANTÉ
MENTALE DANS LES CENTRES
MUCOVISCIDOSE EN EUROPE**

Dépistage des troubles en santé mentale dans les Centres Mucoviscidose en Europe

- Guidelines : Screening annuel systématique des patients adolescents et adultes, et d'au moins 1 des parents d'enfants mineurs
- Questionnaire, 28 items, sur les Guidelines : 4 grands thèmes – 187 réponses et 28 pays européens
 - Responsabilité de la santé mentale : les psychologues (90%)
 - Information et accord sur les Guidelines : 62 % informé, 82% entièrement d'accord
 - Concernant les refus : trop de rigidité, échelles peu sensibles, autres techniques utilisées
 - Soins en santé mentale état des lieux : 50% des Centres pratiquent le dépistage systématique
 - Bénéfice, barrières :
 - Facilite les 1ers échanges avec les patients et les aidants sur la Santé Mentale,
 - Peu de temps et de moyens, manque de personnel qualifié, charge ajoutée pour les patients
- Conclusion : le groupe de Santé Mentale de l'ECFS soutient la mise en place du dépistage dans les Centres

Alistair Duff, Leeds, Royaume-Uni

**EVALUER LA FORCE ET LES DIFFICULTÉS DANS
LE CADRES DE LA MISE EN PLACE DU
DÉPISTAGE ANNUEL DE LA SANTÉ MENTALE**

EVALUER LA FORCE ET LES DIFFICULTÉS DANS LE CADRES DE LA MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE ANNUEL DE LA SANTÉ MENTALE

- Guidelines de santé Mentale :
 - Incitation au dépistage annuel
 - Les échelles n'évaluent pas la Santé Mentale de ceux qui n'atteignent pas les seuil ... Et ils sont nombreux
- L'évaluation de la cohorte de Leeds confirme les résultats déjà obtenus
 - Mais passe à coté de l'opportunité :
 - D'identifier la résilience et le bien-être
 - Consolider les stratégies d'adaptation
- Strengths and difficulties Questionnaire (Goodman R. et al.) : SDQ (25 items) évaluation plus globale des troubles émotionnels et de comportement, et la résilience. Évalue également les problèmes de la vie quotidienne
- Résultats : les ressources et la résilience des patients, y compris ceux de <12 ans est sous-évaluée
 - Il faut évaluer la santé mentale et les capacités de résilience
 - Le SDQ à une excellente validité psychométrique est utilisé par beaucoup de services de santé
 - Le dépistage doit toujours s'accompagner de proposition de prise en charge
 - Identifier les ressources et la résilience : anticiper les difficultés, prévenir les problèmes de santé mentale, accompagnement précoce des familles et des patients

Renata Zubrzycka, Lublin, Pologne

**DÉPRESSION DES PARENTS D'ENFANTS
ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET
DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES**

DÉPRESSION DES PARENTS D'ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES

- Objectif : étude comparative entre des parents d'enfants atteints de mucoviscidose et de parents d'enfants sains :
 - Age, sexe, emploi, évaluation subjective des ressources et de la situation financière, âge de l'enfant
 - 126 parents avec enfant CF et 130 parents avec enfants non CF
 - Questionnaires : Beck Depression Inventory et SES
- Résultats :
 - Parents avec enfant CF : scores beaucoup plus élevés de dépression, en particulier les mères,
 - Pas de différence significative entre intensité des symptômes dépressifs et âge, évaluation subjective des ressources et de la situation financière, âge de l'enfant
 - Différence significative entre le fait d'être actif et le niveau de dépression

Anna Gavelle, Vancouver, Canada

**MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE EN SANTÉ MENTAL
DANS UN CENTRE MUCOVISCIDOSE PÉDIATRIQUE
CANADIEN**

MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE EN SANTÉ MENTALE DANS UN CENTRE MUCOVISCIDOSE PÉDIATRIQUE CANADIEN

- Mise en place du projet « Bien-être émotionnel » :
 - Dépistage en santé mentale piloté par l'éducateur du CF Center aidé de l'IDE Coordinatrice si besoin
 - 1^{er} année, faisabilité :
 - Jeunes de 12-18 ans*
 - Parents de bébés : 0-2 ans*

*Sont exclus les parents et les patients qui bénéficient d'un suivi
- Objectif :
 - Identifier l'anxiété et la dépression via l'Emotional Wellness Screening (EWS)
 - Assurer le suivi psychologique et de l'éducation thérapeutique aux patients et aux aidants dont le scores sont au-dessus de la norme
- Méthode :
 - Janvier 2017 : Début du EWS : GAD-7 et PHQ-9
 - Dépistage et intervention comme recommandé dans les guidelines
 - Analyse des résultats à 12 mois
- Résultats :
 - Recommandation d'un soutien psychologique pour 4/5 des parents dont le score \geq modéré (a rdv suivant aucun parent n'avait consulté)
 - Adresse à un professionnel pour 2/2 jeunes dont le score \geq modéré
 - Documents sur la Santé Mentale donnés à 6/8 parents et 11/15 jeunes dont le score \geq léger

MISE EN PLACE DU DÉPISTAGE EN SANTÉ MENTALE DANS UN CENTRE MUCOVISCIDOSE PÉDIATRIQUE CANADIEN

- Retour des parents et de jeunes :
 - Enquête envoyée à 113 familles, 26 % de réponses
 - Bien expliqué en avance : 76%
 - Communication claire des résultats : 48%
 - Outils ou ressources pour « renforcer » la santé mentale : 23%
 - M'a fait réfléchir au lien entre santé mentale et somatique : 26%
 - Améliore la soin de mon enfant : 35%
 - Document sur la santé mentale sont aidants : 24 %
 - « c'est un point de départ mais il faut faire plus » « donner des papiers avec des site web n'est pas aidant, il faut des psychologues dans tous les centres » « j'ai essayé de trouver quelqu'un hors de la communauté muco mais ca n'a pas fonctionner » « les questionnaires se centrent sur le négatif, on nous pose des questions et plus rien ne se passe »

Ivana Lalic, Zagreb, Croatie

**MUCOVISCIDOSE : LIEN ENTRE DÉTÉRIORATION DE
LA FONCTION PULMONAIRE ET LE NIVEAU
D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION**

MUCOVISCIDOSE : LIEN ENTRE DÉTÉRIORATION DE LA FONCTION PULMONAIRE ET LE NIVEAU D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION

- Objectif : relation entre dépression et progression de la maladie, montrer que les symptômes élevés de dépression peuvent être un prédicteur d'une mauvaise fonction pulmonaire
- Méthode : 22 patients CF (13 femmes, âge moy. 24 ans) – PHQ-9 et GAD-7 – BMI et VEMS
- Résultats : pas de différence significative

Cindy Branch-Smith

PRISE EN CHARGE DES PARENTS ENDEUILLÉS D'ENFANTS CF

PRISE EN CHARGE DES PARENTS ENDEUILLÉS D'ENFANTS CF

- Postulat :
 - Deuil pathologique peut induire des troubles de la santé mentale chez les parents d'enfants CF
 - Mauvaise santé mentale des parents → observance aux traitements → impact sur la maladie
- Objectif :
 - Identifier les parents au deuil pathologique et les comorbidités associées
 - Déterminer l'efficacité de la combinaison d'une psychothérapie de type analytique et de l'éducation thérapeutique
- Méthode :
 - Dépister les parents d'enfant CF de 6-18 mois pour le deuil pathologique, l'anxiété, la dépression et le stress
 - Si deuil pathologique randomisation pour
 - 5 h de psychothérapie sur 5 semaines suivies de 5 heures d'ETP ou vice versa
- Résultats : 47 parents
 - 47 % de deuil pathologique
 - 34 % d'anxiété
 - 28 % de dépression
 - 40 % de stress

PRISE EN CHARGE DES PARENTS ENDEUILLÉS D'ENFANTS CF

- Conclusion :
 - Deuil pathologique du diagnostic de CF est prévalent chez les parents et est associé à de l'anxiété et du stress ($p=0,03$)
 - La prise en charge psychologique + ETP, quelque soit l'ordre : atténuation du deuil et de la détresse émotionnelle
 - Besoin de chercher :
 - À améliorer nos pratique autour du dépistage
 - Inclure l'identification du deuil et l'accompagnement des parents

Marieke Verkleij, Amsterdam, Pays Bas

**MISE EN PLACE DES GUIDELINES EN SANTÉ
MENTALE DANS LA MUCOVISCIDOSE : COMPLEXITÉ
PRATIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DE LA SANTÉ
MENTALE**

MISE EN PLACE DES GUIDELINES EN SANTÉ MENTALE DANS LA MUCOVISCIDOSE

- Objectif :
 - Évaluation la mise en place des guidelines dans la pratique clinique
- Méthode :
 - PHQ-9 et GAD-7
- Résultats :
 - Patients de +12 ans (n=17) et Parents (n=26) :
 - Adolescents : GAD-7 et PHQ-9 :12% de scores élevés
 - Pères : 30% (GAD-7)-20% (PHQ-9) de scores élevés
 - Mères : GAD-7 et PHQ-9 : 20% de scores élevés
 - Parents de patients -12 ans:
 - Pères : GAD-7 et PHQ-9 : 0 %de scores élevés
 - Mères : 7% (GAD-7)-3% (PHQ-9) de scores élevés
- Conclusions :
 - Lors des entretiens : plus et d'autre problèmes psychosociaux ont été soulevés
 - Suivi mis en place pour 48 des participants qui avaient un score non-élevé
 - Certains patients ont refusé le suivi
 - Futures études : identification des barrière à la prise en charge psychologique

Carolina Laine, Stockholm, Suède

RÉSULTATS DU DÉPISTAGE DE LA SANTÉ MENTALE DES ADOLESCENTS SUÉDOIS

RÉSULTATS DU DÉPISTAGE DE LA SANTÉ MENTALE DES ADOLESCENTS SUÉDOIS

- Objectifs :
 - Recommandation des guidelines pour le dépistage annuel avec GAD-7 et PHQ-9
 - En Suède utilisation ancienne et systématique de l'échelle Beck Youth Inventory (BYI-II)
 - Présentation des résultats de 3 centres
- Méthode :
 - 79 patients CF, 8-18 ans, questionnaire BYI-II anxiété (BAI-Y) et dépression (BDI-Y) lors de l'HDJ annuel – Données collectées pendant 2,25 ans
- Résultats :
 - 69 questionnaires remplis par les patients (44% filles), age médian 15 ans
 - 70 % : pas de problème de santé mentale
 - 29 % : hauts scores d'anxiété
 - 13 % : hauts scores de dépression
 - 10 % : hauts scores d'anxiété et de dépression
- Conclusions :
 - En Suède dépistage en santé mentale est réalisable et important
 - Il fait partie des soins courants et le suivi se fait en lien avec les données du registre pour 3 des 4 Centres CF de Suède
 - L'échelle BYI-II est un bon outil diagnostique
 - En 2018 : objectif est de comparer les résultats de cette étude avec ceux d'un groupe 12-18 ans PHQ-9 et GAD-7

ECFS 2018 – Belgrade

Symposium 9

Jeudi 7 juin – 10h30 à 12h

MNT : Sources, transmission et traitements

Modérateurs :

Charles Haworth : Cambridge, Angleterre

Rachel Thomson : Brisbane, Australie

Sources environnementales d'infection par les MNT

Rachel Thomson, Brisbane, Autriche

- Les MNT causant des infections chez l'Homme peuvent venir d'une grande variété de sources environnementales, mais une niche écologique est susceptible d'être spécifique à une espèce (*M. avium*, *M. intracellulare*)
- Variation géographique de la distribution des espèces chez les patients et l'environnement
- Les activités humaines peuvent influencer le nombre de micro-bactéries dans l'environnement (agriculture, désinfection de l'eau) et augmenter l'exposition (utilisation de tubes chauds, activités liées au sol, poussières domestiques)
- L'évolution pathogénique peut améliorer la transmission de l'environnement aux personnes et de personne à personne
- Systèmes de surveillance nécessaires pour suivre l'évolution de l'épidémiologie et pour relier ces changements aux charges environnementales (naturelles ou d'origine humaine) ou à une épidémie due à la transmission patient-patient

Transmission Patient – Patient ? Mise à jour du séquençage du génome entier

Marianne Skov, Copenhagen, Denmark

- Première publication sur la transmission horizontale, Bryant JM et al, Lancet 2013
- Etude rétrospective de 168 isolats de M. abscessus provenant de 31 patients adultes atteints de mucoviscidose au Royaume-Uni
- 2007-2011
- Tous les patients ont :
 - nombreuses possibilités de transmission intra-hospitalière par d'autres personnes
 - bien que l'échantillonnage environnemental initié pendant l'épidémie n'ait pas permis de détecter une source ponctuelle potentielle d'infection par les MNT
- Ségrégation : encore plus

- Nettoyage :
 - Changement de nettoyage, y compris la chloration
 - Test de nettoyage à la lumière UV
 - Pas d'utilisation d'écoulement laminaire
 - Test du changeur d'air
 - Equipement
- Prévalence des individus Les espèces de MNT varient géographiquement
- Le MAC et le MABC restent parmi les plus fréquemment rencontrés dans de nombreuses régions
- Plusieurs études ont démontré:
 - Les patients auraient des récurrences aussi élevées que 48 % et que
 - ce ne sont pas uniquement des rechutes mais
 - de nombreux cas sont des réinfections avec un nouvel organisme

- Prévalence des individus Les espèces de MNT varient géographiquement
- Le MAC et le MABC restent parmi les plus fréquemment rencontrés dans de nombreuses régions
- Plusieurs études ont démontré:
 - Les patients auraient des récurrences aussi élevées que 48 % et que
 - ce ne sont pas uniquement des rechutes mais
 - de nombreux cas sont des réinfections avec un nouvel organisme

Résultats de traitement de l'abcès dans la Mucoviscidose

Charles Haworth, Cambridge, Royaume-Uni

- Traitement MAB sans la mucoviscidose
- Azithromycine, amikacine, clarithromycine, ciprofloxacine, doxycycline
- Directives de traitement du MAB des FC
- 3 mois: IV amikacine + imipénème, tigécycline, clarithromycine / azithromycine
- 14 mois: amikacine nébulisée + clarithromycine / azithromycine, clofazimine, linézolide, minocycline, moxifloxacine
- CT thoracique: 0 - 6 - 16 mois
- Échantillons de voies respiratoires / mois

Questions

- Pouvons nous mieux comprendre la pathogénicité des espèces de MNT spécifiques pour faciliter la prise de décision du traitement ?
- Pouvons nous mieux comprendre le rôle des tests sensibles aux médicaments dans la prédiction des résultats du traitement ?
- Existe-t-il des schémas thérapeutiques de MNT plus efficaces et plus morbides ?

Thérapies futures pour les maladies pulmonaires dues aux MNT

Andres Floto, Cambridge, Royaume-Uni

- Solutions :
 - Thérapies combinées
 - Meilleure efficacité des vieux médicaments
 - Nouveaux médicaments

- Action des antibiotiques :
 - Synthèse des protéines
 - Biosynthèse cellulaire
 - Energétique bactérienne

Rendre les vieux médicaments plus efficaces

- Inhiber H + pompe
- Inhiber la lactamase B : avibactam
- Médicaments encapsulés : nanoparticules

Faire de nouveaux médicaments

L'avenir

MRD / XDR TB : 6-9 mois

- Synthèse des protéines
 - Linézolide
- Biosynthèse de la paroi cellulaire
 - Promanomanid
- Bactérien énergétique
 - Bedaqualine

MAB : 3 mois

Schéma Floto (évaluation 2018-2020)

- Synthèse des protéines
 - Linezolid / Tedizolid
 - tigécycline
- Biosynthèse de la paroi cellulaire
 - Imipenem / avibactam
- Énergétique bactérienne
 - Bedaqualine
 - La clofazimine



41st EUROPEAN
CYSTIC FIBROSIS
CONFERENCE

6-9th JUNE 2018

BELGRADE, SERBIA



**WS04 New ways to modulate inflammation in
cystic fibrosis**

Moderators : Pierre-Régis Burgel, Paris, FR / Thomas Scambler, Leeds, UK

Rapport pour la SFM
Myriam Benhamida, Nantes



WS04 New ways to modulate inflammation in cystic fibrosis



41st EUROPEAN
CYSTIC FIBROSIS
CONFERENCE

6-9th JUNE 2018

BELGRADE, SERBIA

WS04.1

Targeting IL-17-producing T-cells attenuates the severity of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection

N.J. Lorè¹, B. Sipione¹, M. Melessike¹, J.A. Mertz², J.K. Kolls³, A. Bragonzi¹, C. Cigana¹. ¹IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; ²Constellation Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, United States; ³Tulane School of Medicine, New Orleans, United States

WS04.2

Azithromycin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection potentiates IgY pulmonary protection in vivo

K. Thomsen¹, S. Larsen¹, L. Christophersen¹, C. Lerche¹, N. Høiby^{1,2}, C. Moser¹. ¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Dept. of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark; ²University of Copenhagen, Institute of Immunology and Microbiology, Copenhagen, Denmark

WS04.4

Investigation of the CFTR-TGFβ₁ interaction regarding inflammatory effects in wildtype and CFTR-mutated human bronchial epithelial cells

J.C. Thomassen^{1,2}, C. Vohlen², E. Rietschel¹, S. van Koningsbruggen-Rietschel¹, M.A. Alejandre Alcazar². ¹CF Center, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ²Translational Experimental Pediatrics/Experimental Pulmonology, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

WS04.3

Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis

T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹, H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5}, M.F. McDermott¹. ¹University of Leeds, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom; ²University of Lausanne, Department of Biochemistry, Lausanne, Switzerland; ³University of Leeds, Department of Clinical Immunology and Allergy, Leeds, United Kingdom; ⁴University of Leeds, Leeds Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Leeds, United Kingdom; ⁵University of Leeds, Adult Cystic Fibrosis Unit, St James' University Hospital, Leeds, United Kingdom

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹, H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom; ²Leeds Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Leeds, United Kingdom; ³Department of Clinical Immunology and Allergy, St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom; ⁴Adult Cystic Fibrosis Unit St James' University Hospital, Leeds, United Kingdom

WS04.6

Balancing the immune response in cystic fibrosis: using zebrafish models of inflammation to uncover new therapeutic approaches

A. Bernut¹, A. Floto², S. Renshaw¹. ¹Bateson Centre, University of Sheffield, Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, Sheffield, United Kingdom; ²MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom

ABSTRACT

WS04.1

Targeting IL-17-producing T-cells attenuates the severity of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection

N.J. Lorè¹, B. Sipione¹, M. Melessike¹, J.A. Mertz², J.K. Kolls³, A. Bragonzi¹, C. Cigana¹. ¹IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; ²Constellation Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, United States; ³Tulane School of Medicine, New Orleans, United States

Objectives: Recent studies suggest that IL-17-producing T cells may play a key role in the response to *Pseudomonas aeruginosa* infection and their suppression may provide a benefit for cystic fibrosis (CF) patients. Selective IL-17-producing T cells inhibition during the development of chronic *P. aeruginosa* colonization may reduce exaggerated inflammation, and potentially limit exacerbations of bacterial infection. Recently, we demonstrated that IL-17A levels and IL-17-producing T cells were enriched in a mouse model of long-term lung colonization, while IFN- γ - and IL-4-producing T cells were absent, indicating the involvement of type 17 rather than type 1 and 2 immunities during *P. aeruginosa* chronic infection (Lorè et al, Sci. Rep. 2016). Taking into consideration these results, we explored the therapeutic potential of CPI203, a selective small molecule inhibitor of the BET (bromodomain and extra-terminal domain) family of proteins, and GSK805, an inverse agonist of ROR γ t, the key transcription factor for IL17-producing T cells.

Methods: CPI203 and GSK805 molecules were tested at early (two days) and advanced (two weeks) stage chronic *P. aeruginosa* infection in mice.

Results: Daily treatment with CPI203 decreased incidence of chronic colonization, indicating a role of BET family of proteins in promoting host resistance to *P. aeruginosa*. In addition, CPI203 treatment reduced levels of cytokines/chemokines and infiltrating leukocytes, thus ameliorating host immunopathology, without increasing the bacterial burden. In contrast, GSK805 treatment did not affect the level of infection or the host immune response. A detailed characterization of the IL-17-producing cellular subsets modulated by CPI203 treatment by FACS analysis is ongoing.

Conclusion: Overall, our results demonstrate that targeting IL-17-producing T cells reduces harmful inflammatory response without compromising the host defense during *P. aeruginosa* pulmonary infections in CF.

WS04.1

Targeting IL-17-producing T-cells attenuates the severity of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection

N.I. Lorè¹, B. Sipione¹, M. Melessike¹, J.A. Mertz², J.K. Kolls³, A. Bragonzi¹, C. Cigana¹. ¹IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; ²Constellation Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, United States; ³Tulane School of Medicine, New Orleans, United States

Rationnel :

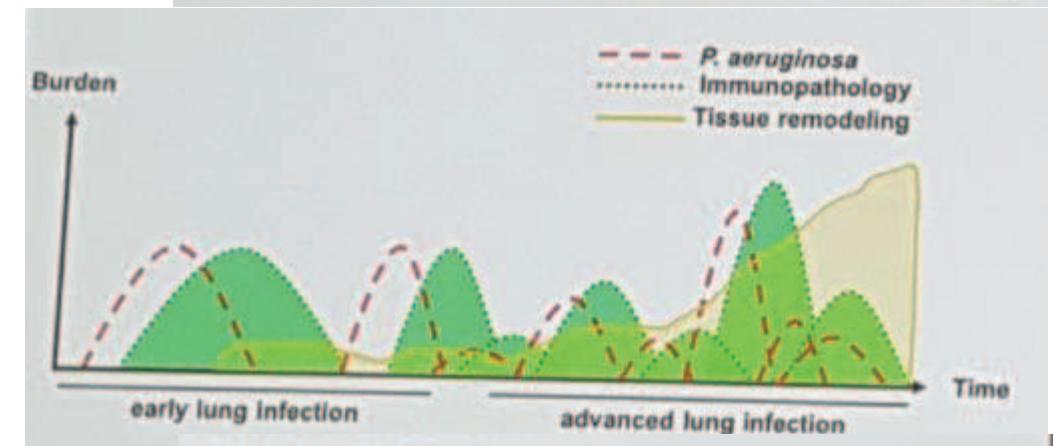
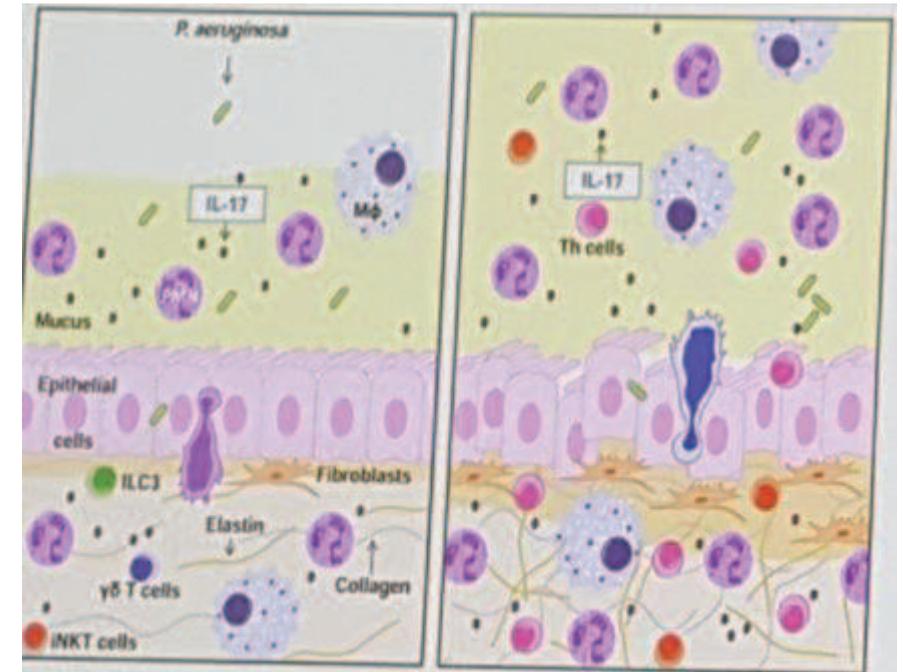
Des études récentes suggèrent :

- Lymphocytes T (Lt) producteurs d' IL-17 joueraient un rôle clé dans la réponse inflammatoire lors de l'infection à *P. aeruginosa*
- leur inhibition lors du développement de l'infection chronique à *P. aeruginosa* chez les patients mucoviscidosiques réduirait l'excès d'inflammation, et limiteraient les exacerbations liés à l'infection bactérienne
- la même équipe a montré dans un modèle murin de colonisation chronique que la production d'IL-17A et de Lt producteur d'IL17 étaient augmentés, alors que les Lt producteur IFN γ et d'IL4 étaient absents

Objectif :

Quel est l'impact de cibler les cellules Lt productrices d'IL-17, dans l'infection chronique à *P. aeruginosa* ?

41st European Cystic Fibrosis Conference



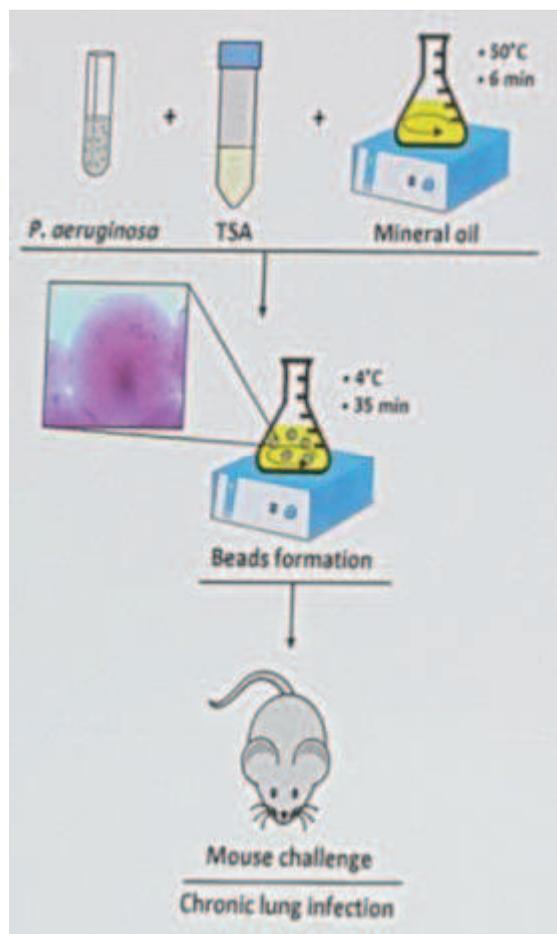
Lorè et al, Sci Rep 2016
Tan et al, AJRCCM 2011
Aujla et al, Semin Immunol 2007
modified from Lorè et al, Cytokine Growth Factor Rev 2016

Belgrade, Serbia, 6–9 June 2018

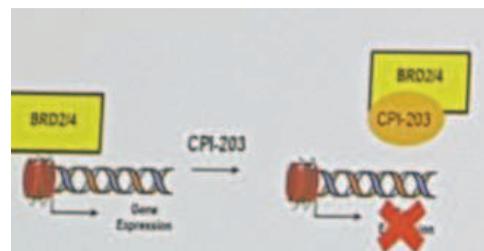
METHODES

WS04.1 Targeting IL-17-producing T-cells attenuates the severity of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection

Modèle murin infection chronique pyo + 2 inhibiteurs Lt producteur IL-17

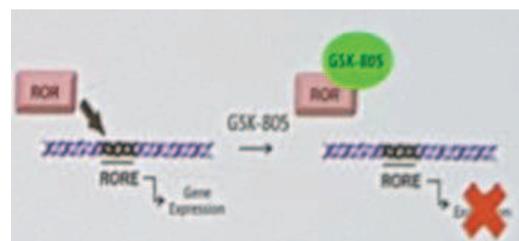


CPI-203 = inhibiteur de la famille BET (bromodomain and extra-terminal domain)

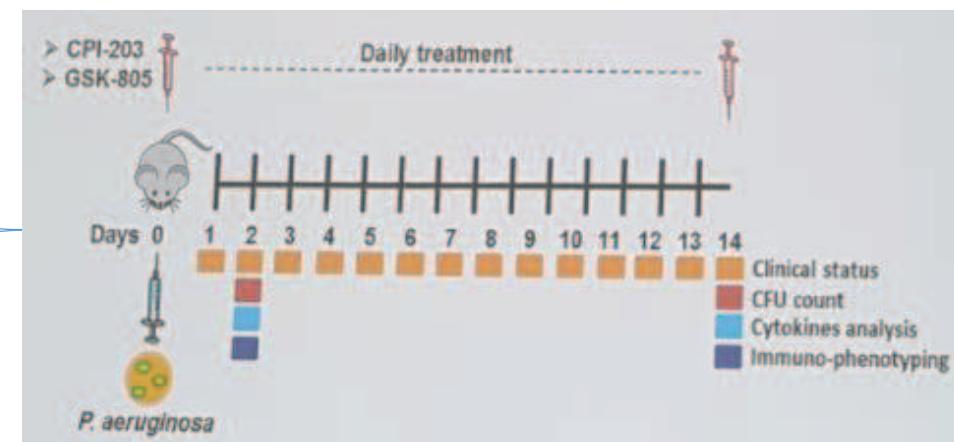


ou

GSK805 = agoniste inverse de RORγt, facteur de transcription des Lt producteurs IL-17



Administration de CPI203 ou GSK805 quotidienne à des stades précoces (J2) et tardifs (S2), de l'infection chronique à *P. aeruginosa*.



Mesures à J2 et J14 :

- Charge bactérienne (CFU)
- Dosages cytokiniques
- Immunophénotypage leucocytes

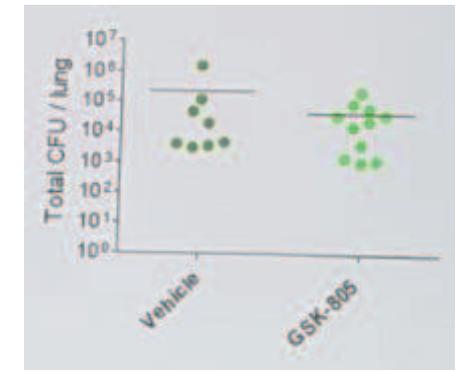
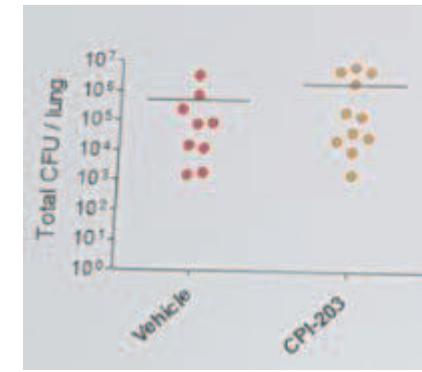
RESULTATS

WS04.1

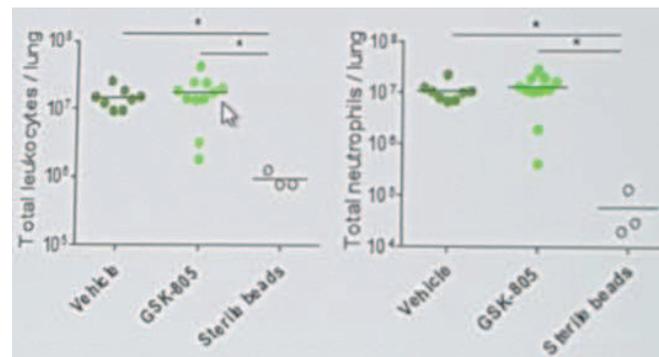
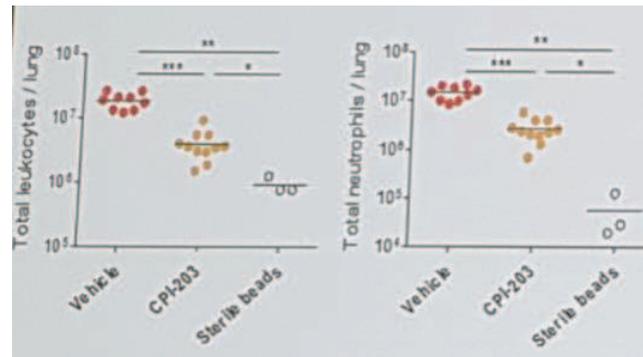
Targeting IL-17-producing T-cells attenuates the severity of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection

Au stade précoce de l'infection chronique à *P. aeruginosa*

- CPI203 et GSK805 ne modifient pas la charge bactérienne (CFU)
- CPI203 diminue le recrutement de leucocytes et PNN dans le poumons mais pas GSK-805

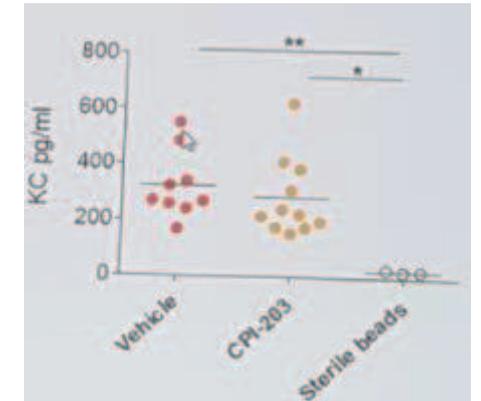
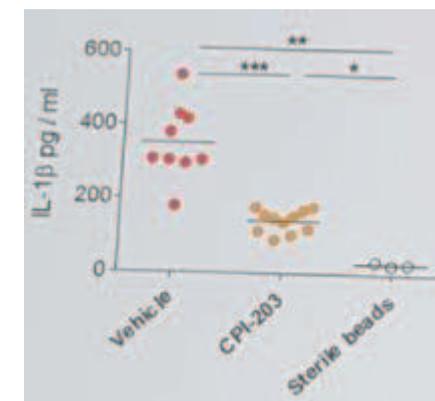


Charge bactérienne J2



Recrutement Lt et PNN J2

- CPI203 diminue sélectivement la production de la cytokine IL-1 β mais pas de KC



Cytokines J2

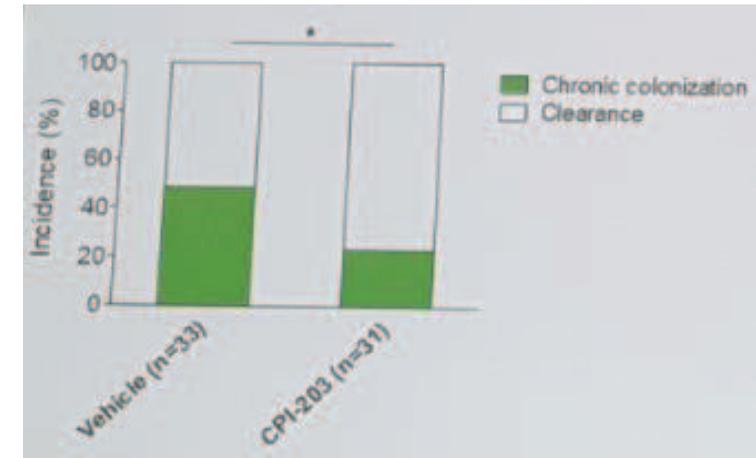
RESULTATS

WS04.1

Targeting IL-17-producing T-cells attenuates the severity of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection

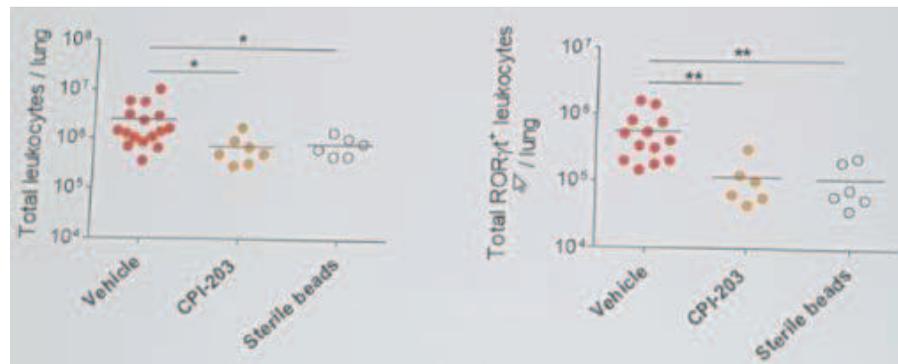
Au stade tardif de l'infection chronique à *P. aeruginosa*

- CPI203 diminue l'incidence de la colonisation à *P. aeruginosa*



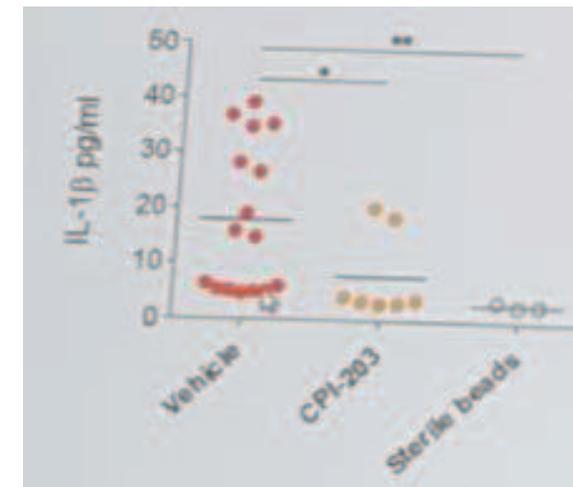
Incidence infection chronique

- CPI203 diminue le recrutement de leucocytes et Lt prod IL-17



Recrutement leucocytes et Lt prod IL-17

- CPI203 diminue sélectivement la production d'IL-1β



Concentration d'IL-1β

Belgrade, Serbia, 6–9 June 2018

CONCLUSION

WS04.1

Targeting IL-17-producing T-cells attenuates the severity of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection

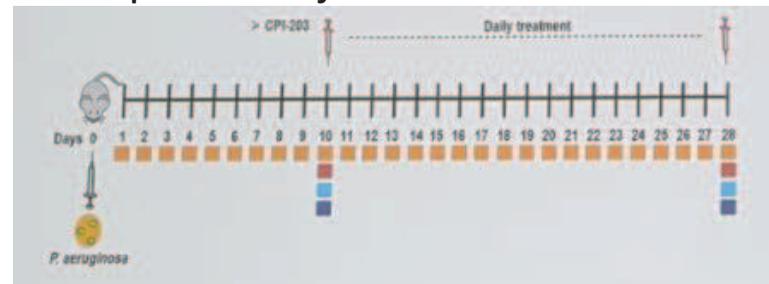
- CPI-203 limite l'excès d'inflammation, sans jouer sur la charge bactérienne, au stade précoce de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*.
- CPI-203 diminue le passage à une colonisation chronique à *P. aeruginosa*.
- CPI-203 diminue la réponse inflammatoire délétère au stade d'infection chronique à *P. aeruginosa*, sans majoration de la charge bactérienne

Perspectives :

→ Poursuite de la compression du mécanisme d'action de CPI-203 dans l'infection chronique à *P. aeruginosa*, dans la mucoviscidose, afin de moduler la réponse inflammatoire, sans nuire à la réponse anti infectieuse.

Prochains objectifs :

- Déterminer les populations Lt spécifiquement régulées par CPI-203
- Evaluer CPI-203 quand l'infection chronique est déjà installée



- Déterminer l'influence de l'altération de fonction de CFTR, sur l'efficacité de CPI-203 dans l'infection chronique pulmonaire à *P. aeruginosa*.

ABSTRACT

WS04.2

Azithromycin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection potentiates IgY pulmonary protection *in vivo*

K. Thomsen¹, S. Larsen¹, L. Christophersen¹, C. Lerche¹, N. Høiby^{1,2}, C. Moser¹. ¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Dept. of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark; ²University of Copenhagen, Institute of Immunology and Microbiology, Copenhagen, Denmark

Objectives: Egg yolk (IgY) antibodies may suspend the chronic airway settlement of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) in cystic fibrosis patients. Anti-PA IgY augments the PMN-mediated bacterial killing *in vitro* and subsequently accelerates bacterial clearance in a murine pneumonia model. Azithromycin (AZT) comprises immunomodulatory and subMIC properties. Therefore the present study evaluated possible adjunctive effects of AZT treatment to IgY immunization in a murine PA lung infection model.

Methods: Anti-PA IgY solution was obtained from ImmunSystem AB. *P. aeruginosa* PAO3 strain was cultured in LB broth.

Neutrophil isolation: PMNs were isolated from whole human blood.

Bactericidal assay: Bacterial killing was evaluated by mixing (non) opsonized bacteria and PMNs ± AZT and plating diluted samples overnight followed by colony counting.

***In vivo* model of PA lung infection:** Bacterial suspension ± IgY and ± AZT was inoculated intranasally in Balb/c mice. 24 h post-infection, homogenized lungs were serially diluted and cultured for estimation of bacterial load. A blinded observer engaged a clinical scoring system (0–5) of the mice.

Results: The PMN-mediated bacterial killing of PA was significantly increased by IgY compared to non-IgY controls ($p < 0.001$). The bactericidal capacity of PMNs was further enhanced by AZT (+IgY) compared to non-AZT (+IgY) control ($p < 0.005$).

The bacterial load in IgY treated mice was reduced by 2-log 24 h post-infection compared to non-IgY controls ($p < 0.01$). AZT treatment resulted in significantly reduced bacterial load in IgY immunized mice compared to non-AZT controls ($p < 0.05$). AZT without IgY did not reduce bacterial load. The clinical score was substantially reduced in IgY treated mice compared to controls ($p < 0.05$); however, no significant effect was observed by added AZT treatment.

Conclusion: Azithromycin treatment potentiates IgY immunization and facilitates prompt bacterial clearance of *P. aeruginosa* in a murine lung infection model.

WS04.2

Azithromycin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection potentiates IgY pulmonary protection in vivo

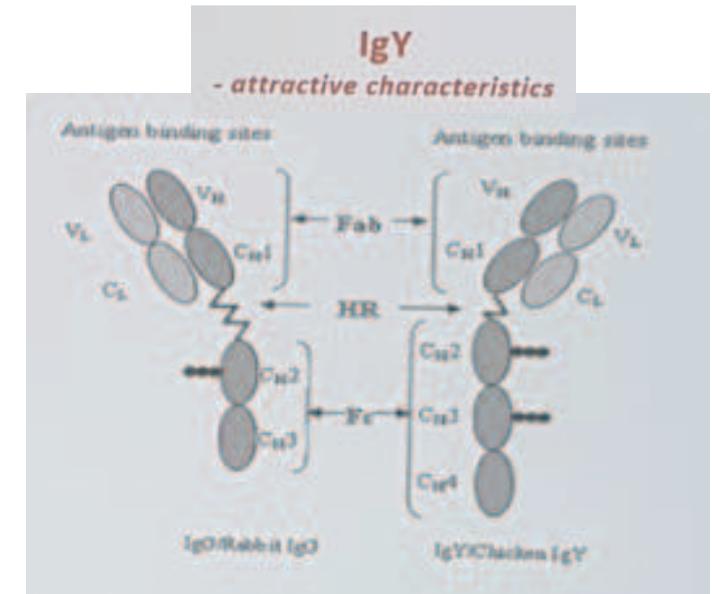
K. Thomsen¹, S. Larsen¹, L. Christophersen¹, C. Lerche¹, N. Høiby^{1,2}, C. Moser¹. ¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Dept. of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark; ²University of Copenhagen, Institute of Immunology and Microbiology, Copenhagen, Denmark

Rationnel :

- IgY issu de jaune d'œuf, ont une meilleure immunogénécité que les IgG correspondants des mammifères.
- IgY pourraient éviter le passage à une chronicisation de l'infection à *P. aeruginosae* dans la mucoviscidose.
- Dans un modèle murin, les IgY anti *P. aeruginosae* (anti-PA IgY) accélèrent la clairance bactérienne.
- L'azithromycine (concentration sub CMI) et *P. aeruginosae* :
 - Diminue la mobilité, la production de facteurs de virulence, inhibe la production d'alginate, augmente la sensibilité aux anti infectieux, diminue la phase stationnaire et la formation du biofilm
 - A des propriétés immunomodulatrices.

Objectif :

L'azithromycine potentialise-t-elle l'efficacité des IgY anti-PA, dans un modèle murin d'infection pulmonaire à *P. aeruginosae* ?



•Enhanced immunogenicity against conserved mammalian proteins
Better immune responsiveness to mammalian antigens due to the phylogenetic distance between donor and recipient organisms.

•IgY recognizes more epitopes than corresponding mammalian IgG

•Resistance to extreme pH and temperature
IgY is stable at pH 4–9 and from 4 °C to 65°C in aqueous condition.

• IgY has less Non-specific binding:

- Complement
- Rheumatoid factor
- Protein A/G

Larsson A et al. Poulit Sci. 1993
Gassmann M et al. FASEB J. 1990

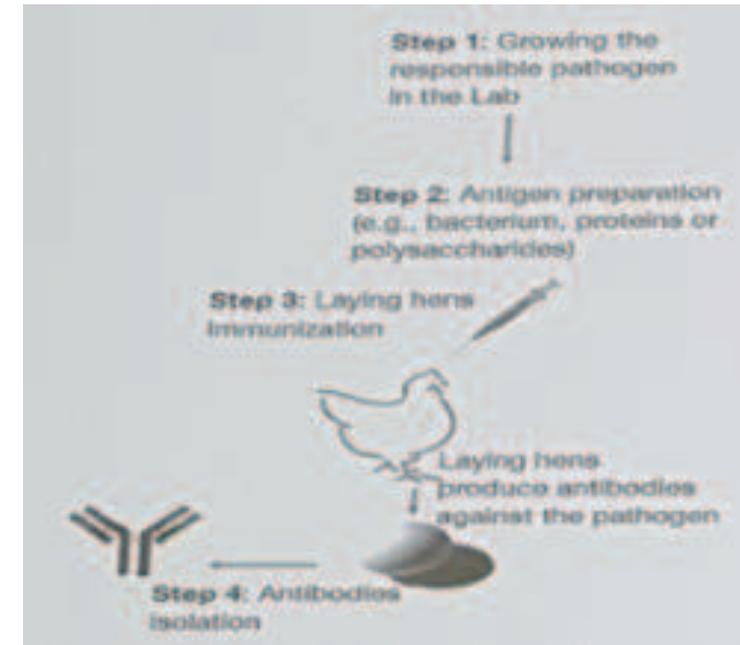
Molinari G, et al. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1992
Ichimiya T, et al. Chemotherapy. 1996
Nagino K and Kobayashi H. Clin. Microbiol. Infect. 1997
Gillis RJ and Iglewski BH. J. Clin. Microbiol. 2004
Lutz L. et al. BMC Microbiol. 2012

Hoffmann N, et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2007
Tsal WC, et al. Inflamm. Res. 2009

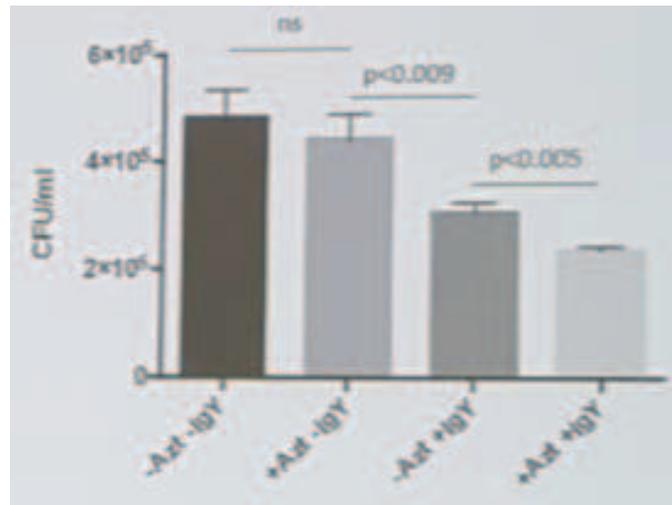
METHODES RESULTATS IN VITRO

WS04.2
Azithromycin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection potentiates IgY pulmonary protection in vivo
K. Thomsen¹, S. Larsen¹, L. Christophersen¹, C. Lerche¹, N. Høiby^{1,2}, C. Moser¹. ¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Dept. of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark; ²University of Copenhagen, Institute of Immunology and Microbiology, Copenhagen, Denmark

Production et purification IgY anti-PA (sérotypes O1,O3,O5,O6,O9,O11)



In vitro : charge bactérienne après une nuit d'incubation de PNN humain, souche PAO3 +/- AZT +/- IgY



AZT associé à IgY majore la diminution de la charge bactérienne, probablement en majorant la phagocytose

METHODES

RESULTATS IN VIVO

WS04.2

Azithromycin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection potentiates IgY pulmonary protection in vivo

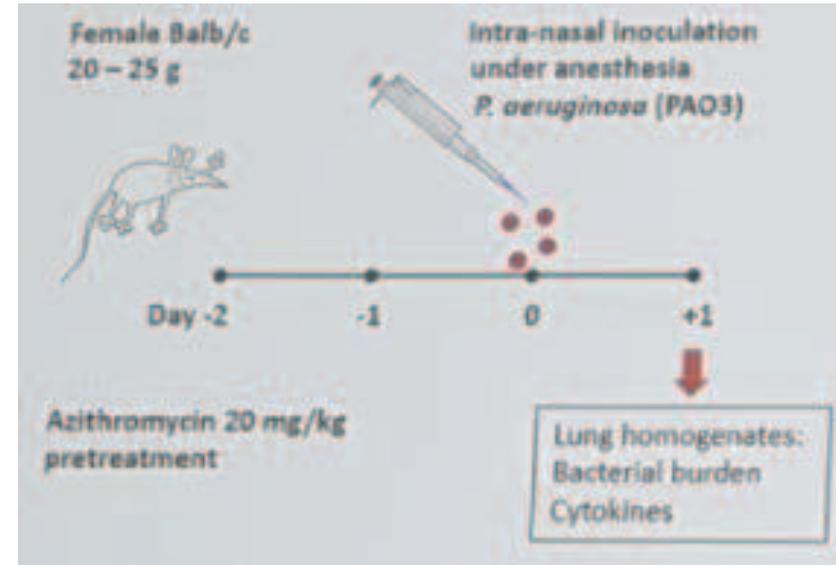
K. Thomsen¹, S. Larsen¹, L. Christophersen¹, C. Lerche¹, N. Høiby^{1,2}, C. Moser¹. ¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Dept. of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark; ²University of Copenhagen, Institute of Immunology and Microbiology, Copenhagen, Denmark

Modèle murin d'infection aigue à *P. aeruginosae*

Administration AZT intra-nasale H48 avant l'infection

+/- administration IgY intra-nasale

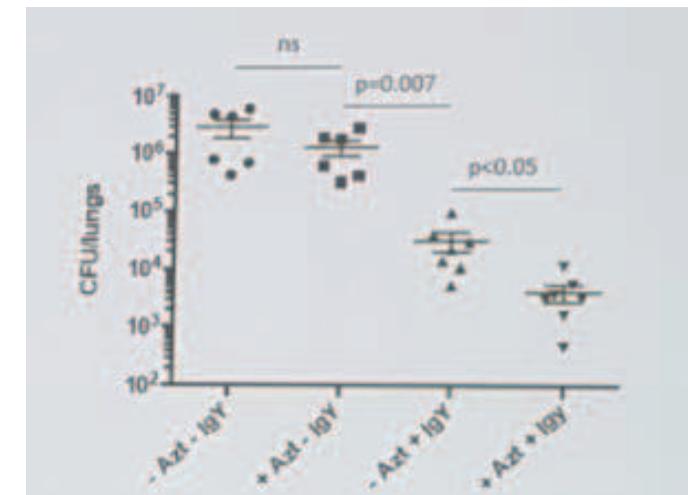
H24 post infection étude cytokines / charge bactérienne



Charge bactérienne pulmonaire à H24 de l'infection, souche PAO3 +/- AZT +/- IgY

AZT associé à IgY majore la diminution de la charge bactérienne à H24

Charge bactérienne H24 post infection



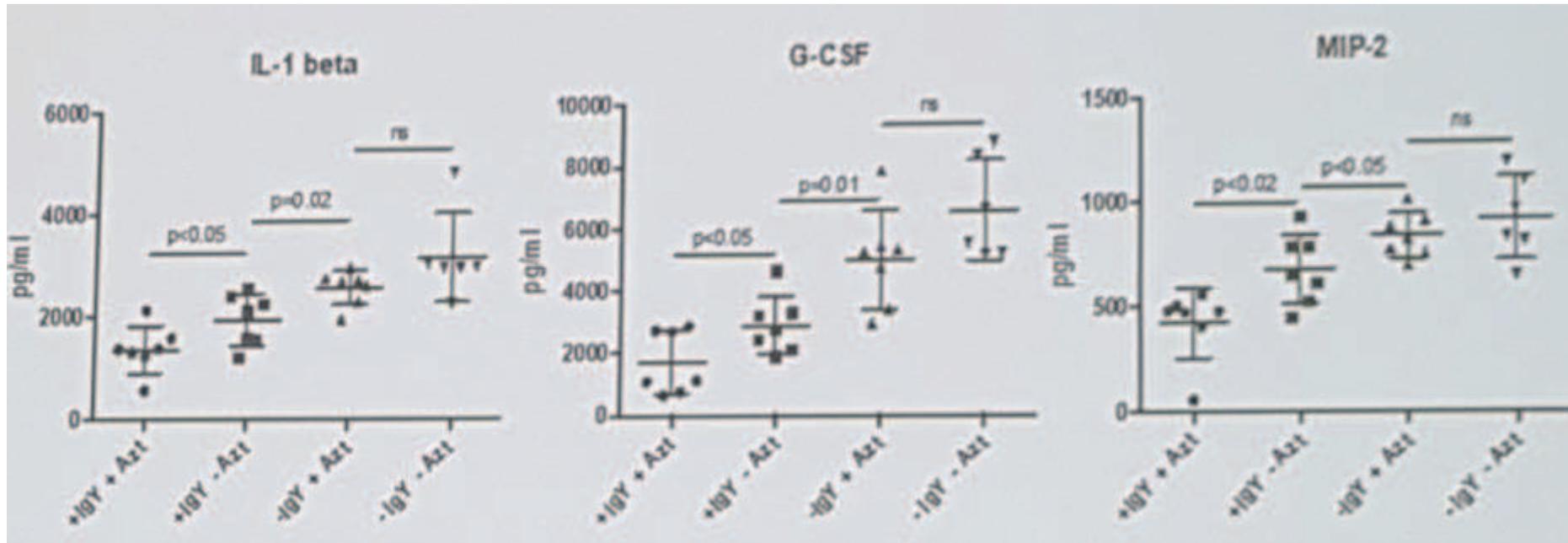
RESULTATS IN VIVO

WS04.2

Azithromycin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection potentiates IgY pulmonary protection in vivo

K. Thomsen¹, S. Larsen¹, L. Christophersen¹, C. Lerche¹, N. Høiby^{1,2}, C. Moser¹. ¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Dept. of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark; ²University of Copenhagen, Institute of Immunology and Microbiology, Copenhagen, Denmark

Dosage des cytokines à H24 de l'infection, souche PAO3 +/- AZT +/- IgY



→ AZT associé à IgY limite la production des cytokines pro inflammatoire IL-1 β, G-CSF et MIP-2 à H24

CONCLUSION

WS04.2

Azithromycin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection potentiates IgY pulmonary protection in vivo

K. Thomsen¹, S. Larsen¹, L. Christophersen¹, C. Lerche¹, N. Høiby^{1,2},
C. Moser¹. ¹Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Dept. of Clinical Microbiology, Copenhagen, Denmark; ²University of Copenhagen, Institute of Immunology and Microbiology, Copenhagen, Denmark

- AZT agit en synergie avec l'activité anti PA des IgY (augmentation de la phagocytose)
- AZT potentialise la clairance bactérienne médiée par IgY lors de l'infection pulmonaire à *P. aeruginosae*
- AZT associé à IgY limite la production des cytokines pro inflammatoire IL-1 β , G-CSF et MIP-2 à H24

A noter, les IgY seraient aussi administrées par voie inhalée chez l'homme

ABSTRACT

WS04.3

Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis

T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹, H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5}, M.F. McDermott¹. ¹University of Leeds, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom; ²University of Lausanne, Department of Biochemistry, Lausanne, Switzerland; ³University of Leeds, Department of Clinical Immunology and Allergy, Leeds, United Kingdom; ⁴University of Leeds, Leeds Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Leeds, United Kingdom; ⁵University of Leeds, Adult Cystic Fibrosis Unit, St James' University Hospital, Leeds, United Kingdom

Objective: This study aimed at understanding the relationship between increased sodium flux with metabolism and NLRP3 inflammasome signalling in CF.

Methods: Blood samples were taken from patients with CF, autoinflammatory patients, non-CF bronchiectasis (NCFB) and healthy controls (HC) for monocyte and serum studies. Human bronchial epithelial cell (HBEC) lines were also studied. ELISAs were performed to detect extracellular and intracellular proteins. Flow cytometry was used to detect M1-type and M2-type and ASC specks. Fluorescent probes for sodium and potassium were used to measure ion flux.

Results: Serum levels of IL-1b, IL-18, IL-1Ra and ASC specks were elevated in CF compared to HC and NCFB, with significantly less anti-inflammatory M2-type macrophages from patients with CF. We observed elevated sodium influx and potassium efflux (known activators of the NLRP3 inflammasome) following ATP stimulation in CF cells. To understand the impact that increased sodium and potassium flux has on glycolysis, we measured ATP, glucose, succinate and lactate, which we found to be all elevated in CF monocytes and HBECs. Finally, we stimulated monocytes and HBECs for NLRP3 inflammasome activation. We found that CF monocytes and HBECs were hyper-responsive to NLRP3 inflammasome activation and inhibiting ENAC with amiloride reduces this hyper-responsiveness.

Conclusions: Collectively, our findings reveal novel intrinsic mechanisms behind the excessive degrees of inflammation, independent of infection, that are observed in CF. We demonstrate that CF monocytes and macrophages are skewed towards a proinflammatory phenotype and that increased Na⁺ influx, via ENAC, contributes to metabolic reprogramming and NLRP3 activation in cells with CF-associated mutations. Finally, we show that amiloride is capable of regulating these proinflammatory and metabolic perturbations of the innate immune response in vitro.

WS04.3

Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis

T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹, H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5}, M.F. McDermott¹. ¹University of Leeds, Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom; ²University of Lausanne, Department of Biochemistry, Lausanne, Switzerland; ³University of Leeds, Department of Clinical Immunology and Allergy, Leeds, United Kingdom; ⁴University of Leeds, Leeds Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Leeds, United Kingdom; ⁵University of Leeds, Adult Cystic Fibrosis Unit, St James' University Hospital, Leeds, United Kingdom

Objectif :

Etudier les liens entre l'augmentation du flux de sodium intracellulaire, le métabolisme cellulaire et la voie de signalisation NLRP3 de l'inflammasome dans la mucoviscidose.

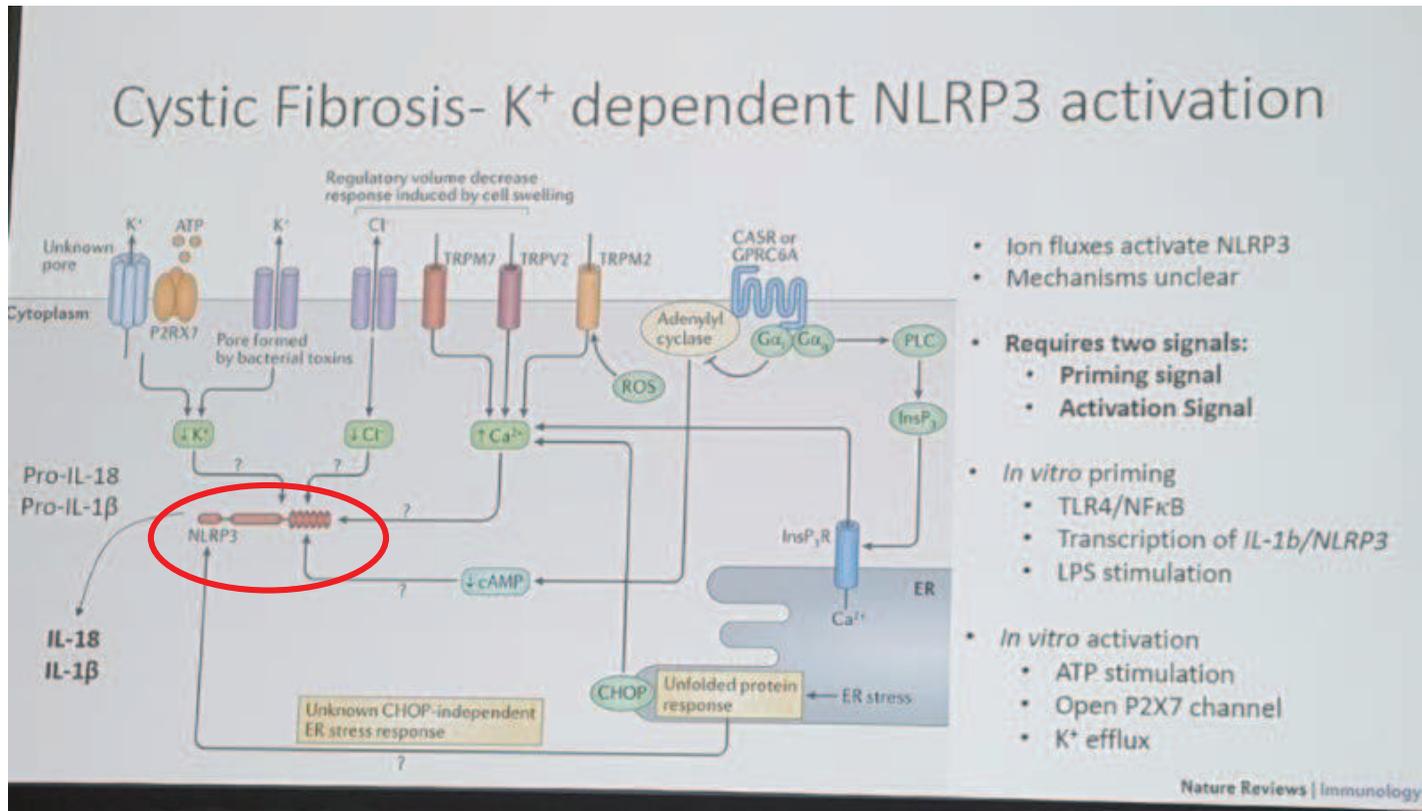
Rationnel :

NLRP3

- Rôle majeur dans l'inflammation (notamment via IL-18 et IL-1 β)
- Est activé par des flux d'ions, mais mécanisme encore mal connu
- Nécessite notamment 2 signaux :
 - un signal d'initiation
 - un signal d'activation

Il existe des anomalies des transports ioniques et une dysrégulation de l'inflammation dans la mucoviscidose.

Un part de l'excès d'inflammation retrouvé dans la mucoviscidose, pourrait il être lié aux anomalies ioniques, et indépendant des processus infectieux ?



Activation NLRP3 via l'efflux de K⁺ présent dans la mucoviscidose

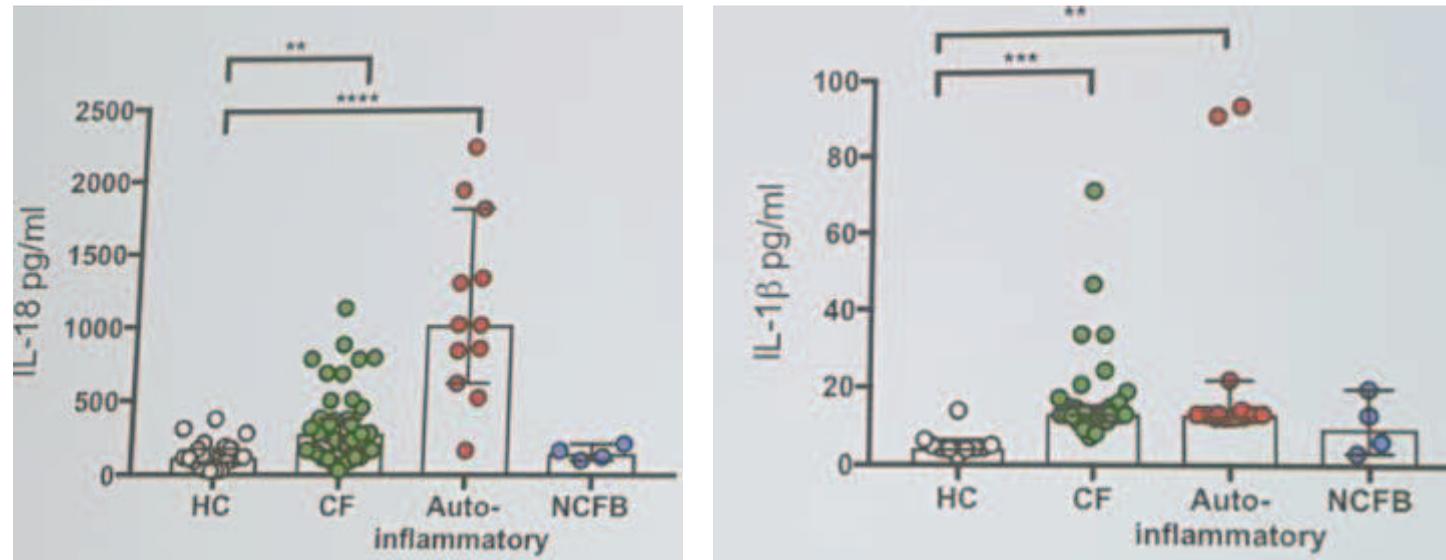
METHODES Et RESULTATS

WS04.3
Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis
T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹,
H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5}

Echantillons de sang pour les études sur les monocytes et le sérum prélevés chez :

- Patients avec mucoviscidose (CF)
- Patients avec maladie auto-inflammatoire (SAID)
- Patients dilatation des bronches non muco (NCFB)
- Patients sains (HC)

Augmentation de la production d'IL-18 et d'IL-1 B dans le sérum des patients CF et SAID par rapport aux sujets sains



(HC n=21, CF n=36, Autoinflammatory n=12, NCFB=4)

Cytokines dans le sérum

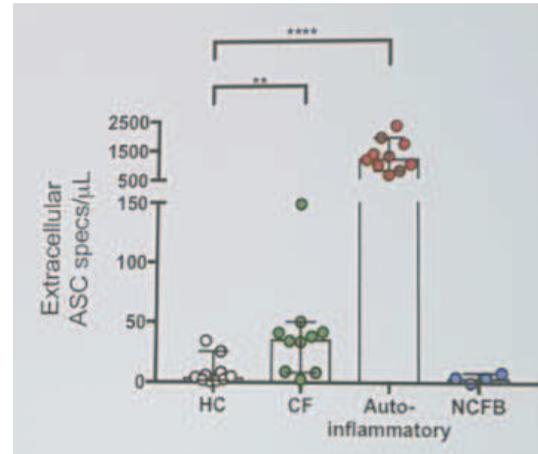
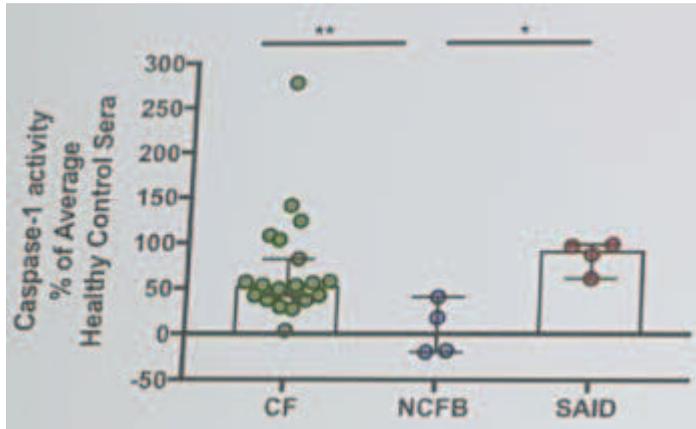
RESULTATS

WS04.3

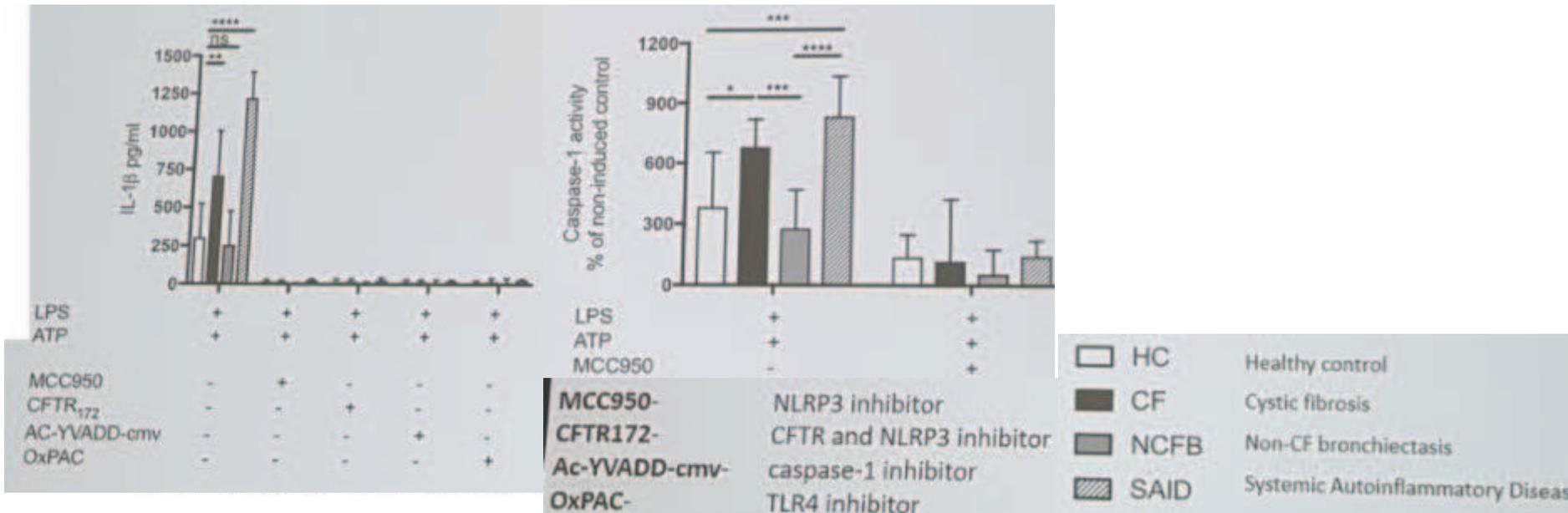
Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis

T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹,
H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5},

Augmentation de l'activité caspase 1 et de l'ASC des patients CF et SAID



Augmentation de l'activation de l'inflammasome NLRP3 chez les patients CF et SAID



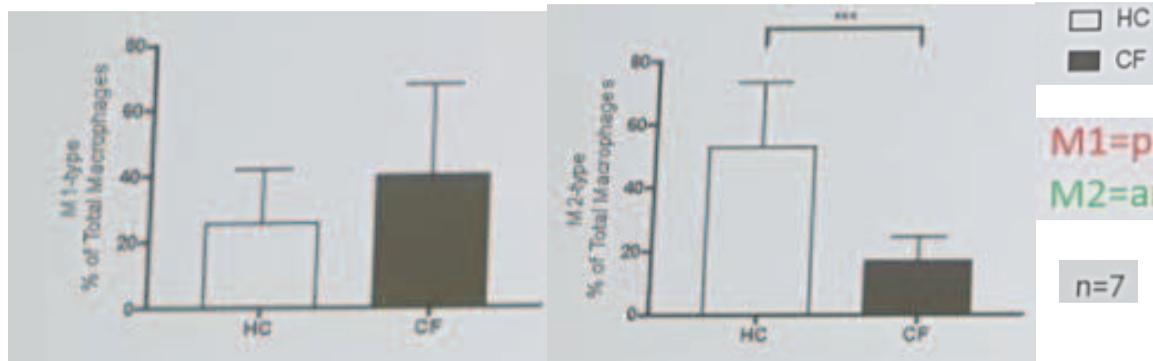
RESULTATS

WS04.3

Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis

T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹,
H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5},

Modification des profils de différenciation des macrophages chez les patients CF (↘ du profil M2 anti inflammatoire)

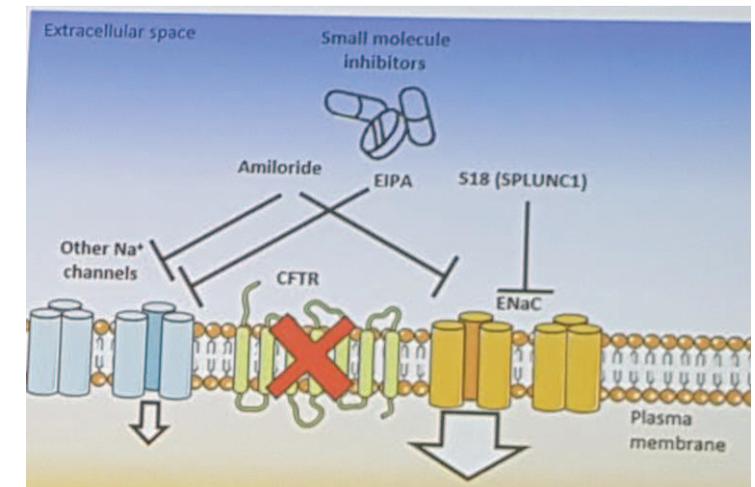
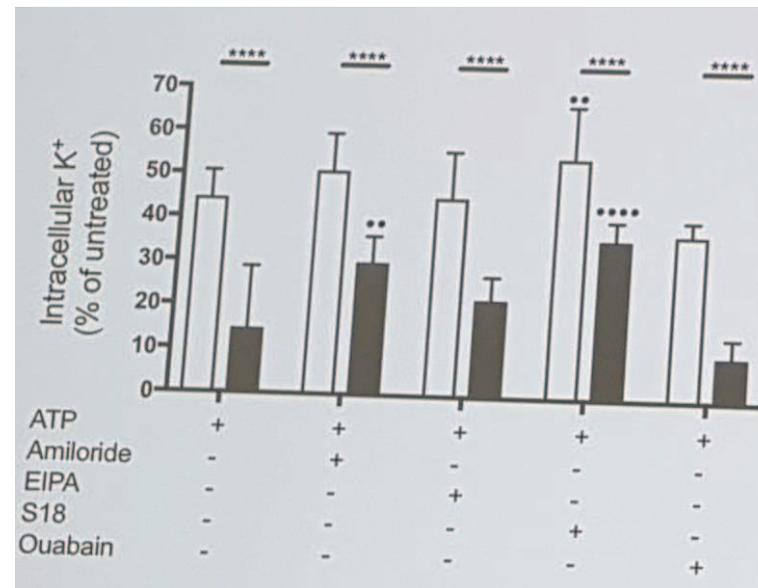
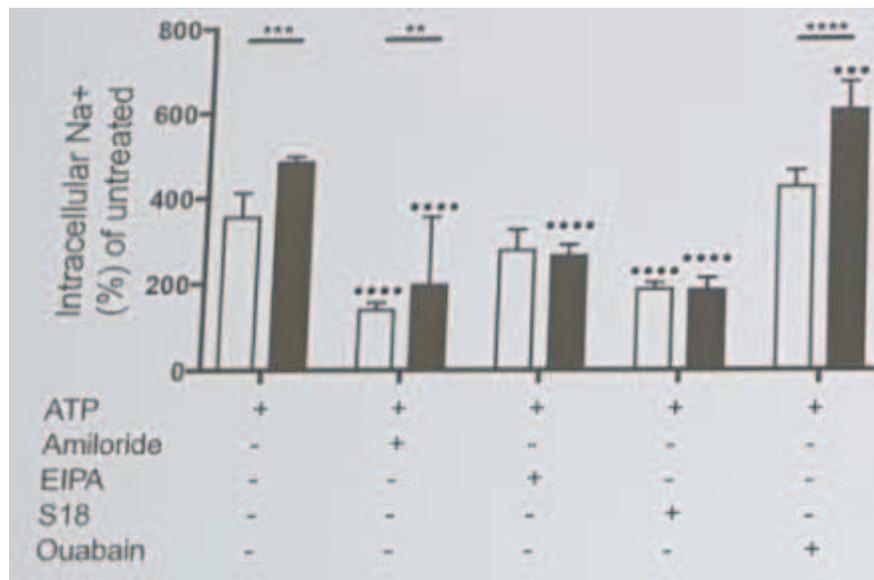


M1=proinflammatory
M2=anti-inflammatory

Phénotypes déterminés par marqueurs de surface / cytokines intra cellulaires

↗ concentration iC de Na chez patients CF

↗ efflux de K⁺ chez patients CF



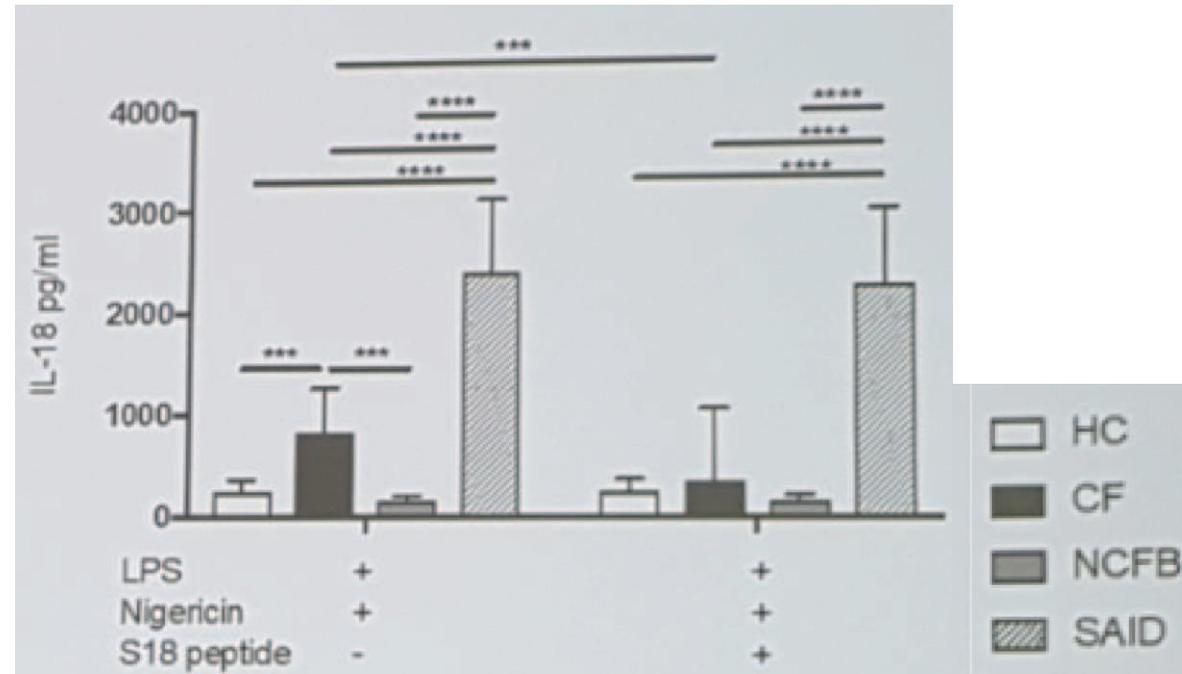
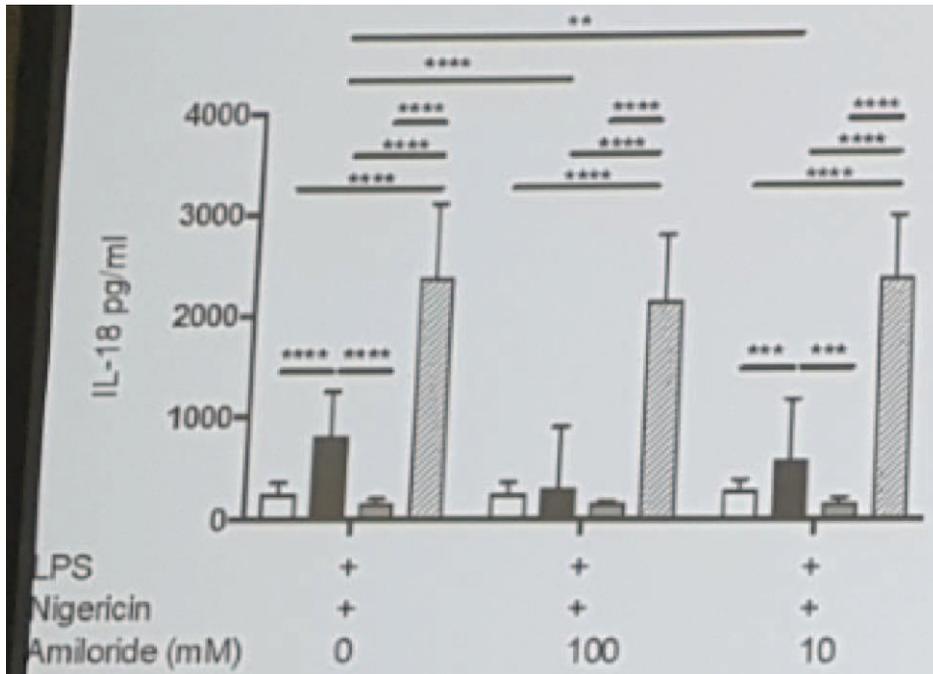
RESULTATS

WS04.3

Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis

T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹,
H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5},

eNaC module NLRP3



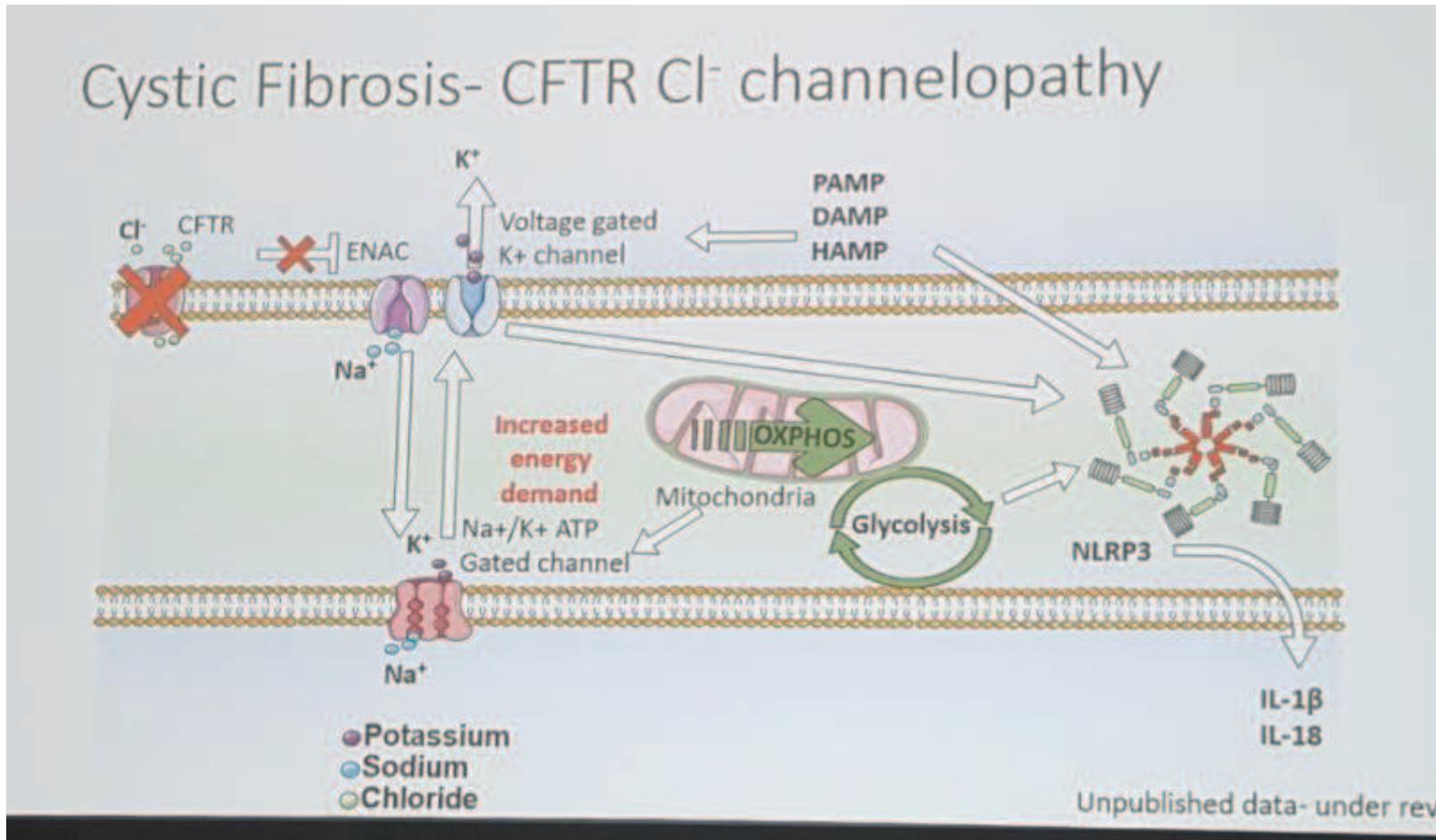
Cytokines IL-18 et IL-1 β reflet de l'activation NLRP3 majorées chez les patients SAID et CF
L'amiloride qui bloque le canal eNaC entraîne une limitation de cette augmentation chez CF
Idem pour le S18 peptide
eNaC module donc l'activation de NLRP3 chez les patients CF

CONCLUSION

WS04.3

Sodium influx modulates innate immune inflammation and metabolism in cystic fibrosis

T. Scambler¹, C. Wong¹, S. Pathak¹, S. Lara Reyna¹, J. Holbrook¹,
H. Jarosz-Griffiths¹, F. Martinon², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{4,5},



Anomalie CFTR lève l'inhibition eNac
→ ↗ Na iC et l'efflux de K⁺
→ Activation Pompe NaK-ATPase
→ Consommation énergie
→ Activation de la mitochondrie
→ Conduit à l'activation de NLRP3
(pré activé par les LPS bactériens)
→ Production IL-1 bêta et IL-18
→ Modification profil macrophage,
Vers un phénotype pro-inflammatoire

Perspectives :

Inhibition d'eNac / IL-1 Bêta ?

ABSTRACT

WS04.4

Investigation of the CFTR-TGF β_1 interaction regarding inflammatory effects in wildtype and CFTR-mutated human bronchial epithelial cells

J.C. Thomassen^{1,2}, C. Vohlen², E. Rietschel¹, S. van Koningsbruggen-Rietschel¹, M.A. Alejandro Alcazar². ¹CF Center, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ²Translational Experimental Pediatrics/Experimental Pulmonology, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

Objective: Lungs of patients with cystic fibrosis (CF) are characterized by inflammation and progressive matrix remodeling. These processes are affected by genetic modifier, such as Transforming Growth Factor beta 1 (TGF β_1), a growth factor important in pulmonary inflammation and fibrosis. Since our group showed that impaired lung function in CF-patients is linked to elevated TGF β_1 concentrations in the sputum, we investigated now the impact of (1) CFTR-mutation itself, (2) TGF β_1 as well as (3) if loss of CFTR function affects TGF β_1 -mediated effects in human bronchial epithelial cells (HBE).

Methods: CFTR-diseased (delF508 homozygous; CF-DHBE) and wildtype HBE cells (NHBE) were stimulated with TGF β_1 or vehicle. Gene expression and activation of inflammatory markers of the Stat3 and NF κ B-pathway were analyzed by qRT-PCR or immunoblot.

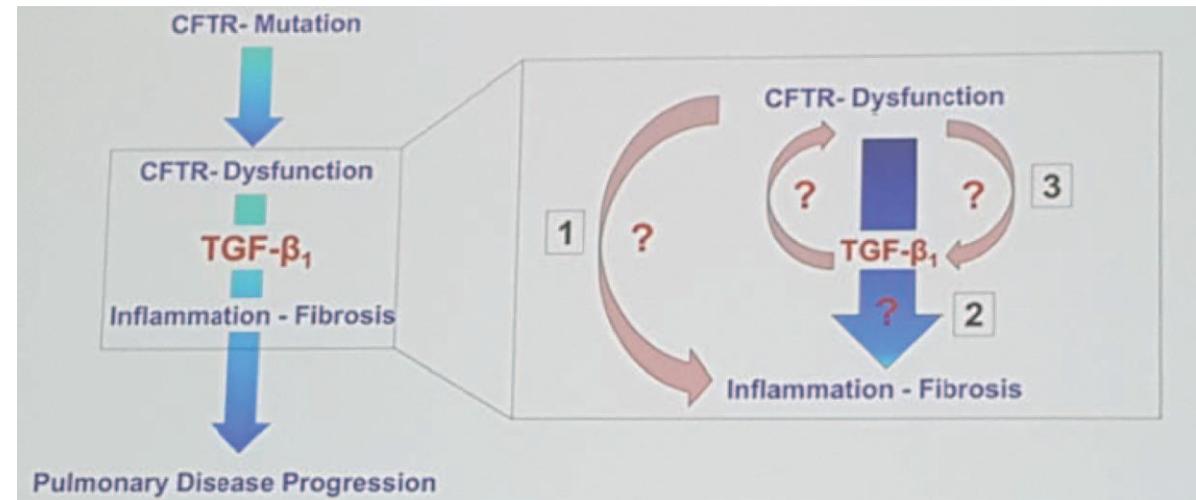
Results: (1) Gene expression of mediators of the NF κ B-pathway (IKK α , p50, p65) and of Interleukin-1 β (IL-1 β) as a NF κ B-activator were significantly reduced in CF-DHBE when compared to NHBE. NLRP3 mRNA as an index of inflammasome-mediated inflammation as well as Stat3 pathway were markedly increased and activated in CF-DHBE, respectively. (2) TGF β_1 stimulation had similar effects on NHBE as the CFTR-mutation itself, and additive effect on CF-DHBE. Moreover, PAI1 und CTGF-expression (fibrotic target genes of TGF β_1) were increased in both cell lines by TGF β_1 . (3) TGF β_1 blocked Stat3 signaling in NHBE; this effect was mitigated in CF-DHBE. Additionally, TGF β_1 -mediated expression of NLRP3- und CTGF as well as IL-1 β expression was significantly increased in CF-DHBE. Blockade of TGF β_1 using Pirfenidone or a TGF β -receptor 1 inhibitor partially reversed these findings in CF-DHBE.

Discussion: Our study identifies two mechanisms in the homeostasis of HBE and potentially in the disease progression in CF: A) CFTR-mutation-mediated effects on inflammatory pathways; and B) a novel CFTR-TGF β_1 crosstalk modulating inflammatory and fibrotic response in HBE.

WS04.4

Investigation of the CFTR-TGF β_1 interaction regarding inflammatory effects in wildtype and CFTR-mutated human bronchial epithelial cells

J.C. Thomassen^{1,2}, C. Vohlen², E. Rietschel¹, S. van Koningsbruggen-Rietschel¹, M.A. Alejandre Alcazar². ¹CF Center, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ²Translational Experimental Pediatrics/Experimental Pulmonology, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany



Rationnel :

- Les poumons des patients mucoviscidosiques sont le siège d'une inflammation chronique et d'un remodelage.
- Le TGF- β_1 est un facteur de croissance impliqué dans l'inflammation et la fibrose pulmonaire.
- Les patients mucoviscidosiques ont un taux de TGF- β_1 augmenté dans leurs expectorations.

Objectif :

Etude de l'interaction entre CFTR et TGF- β_1 , via l'étude de la réponse inflammatoire chez des cellules bronchiques épithéliales humaines (CF ou saines).

METHODES

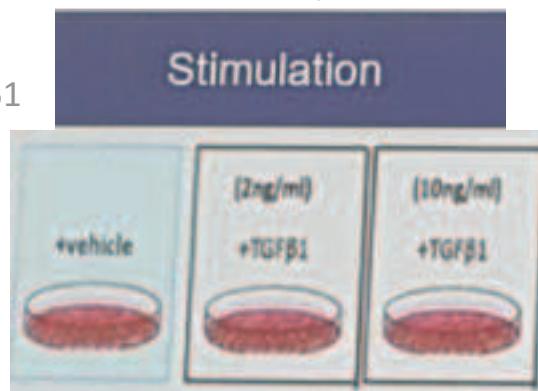
WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds
Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom;
²Leeds Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Leeds, United Kingdom;
³Department of Clinical Immunology and Allergy, St James's University
Hospital, Leeds, United Kingdom; ⁴Adult Cystic Fibrosis Unit St James'
University Hospital, Leeds, United Kingdom

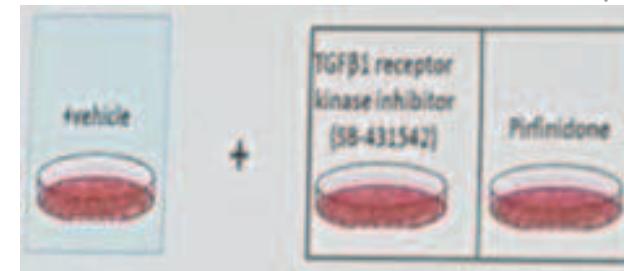
Lignées de cellules bronchiques épithéliales saines (NHBE) et muco (CF –DHBE)

Stimulation
par différentes concentrations de TGFβ1



Inhibition

Inhibition
par inhibiteur du Récepteur de TGFβ1
ou par pirfenidone



Mesure des mARN ou protéines de médiateurs de l'inflammation :

- Cytokines pro-inflammatoires
- Voie de signalisation NFKB
- Médiateurs de l'inflammasome (NLRP3)
- Indicateur de la voie TGFβ1 activée (CTGF, PAI1)

RESULTATS

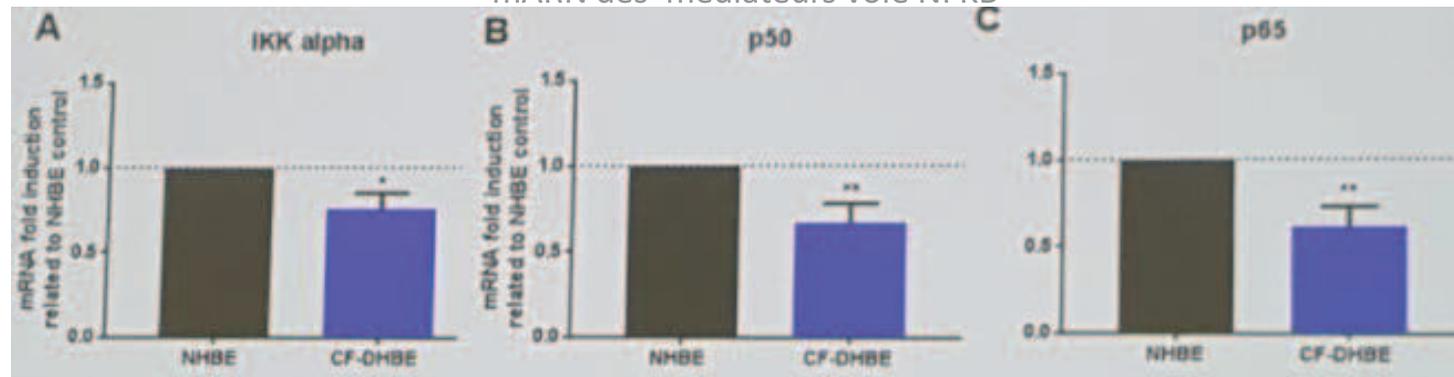
WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

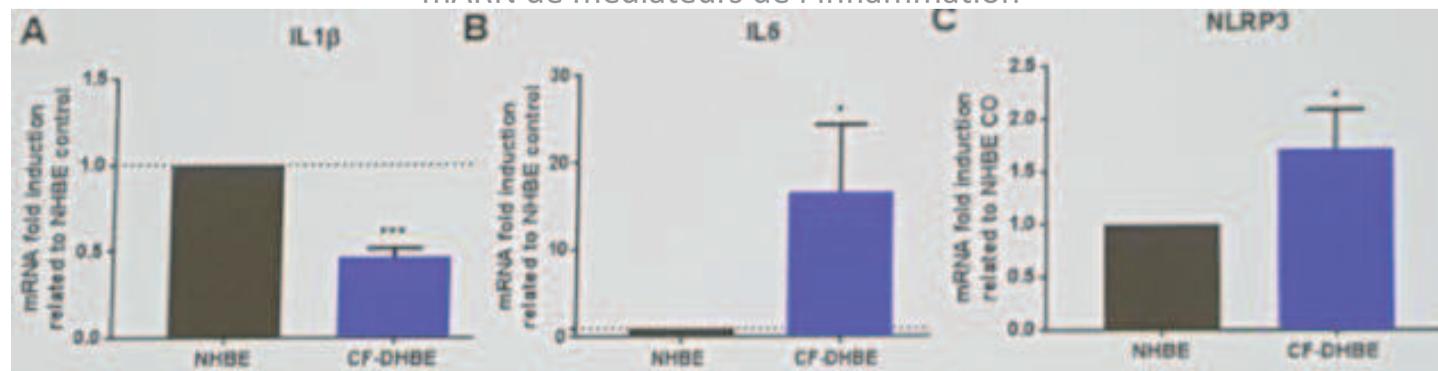
Mutation de CFTR réduit la transcription des composants de la voie NFKB

mARN des médiateurs voie NFKB



Mutation de CFTR entraîne une dysrégulation des médiateurs de l'inflammation : \nearrow IL-6 et NLRP3 et \searrow IL-1 β

mARN de médiateurs de l'inflammation



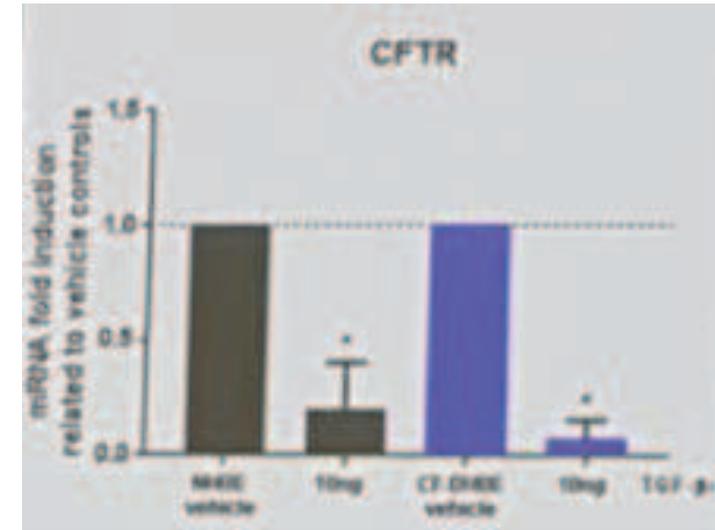
RESULTATS

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

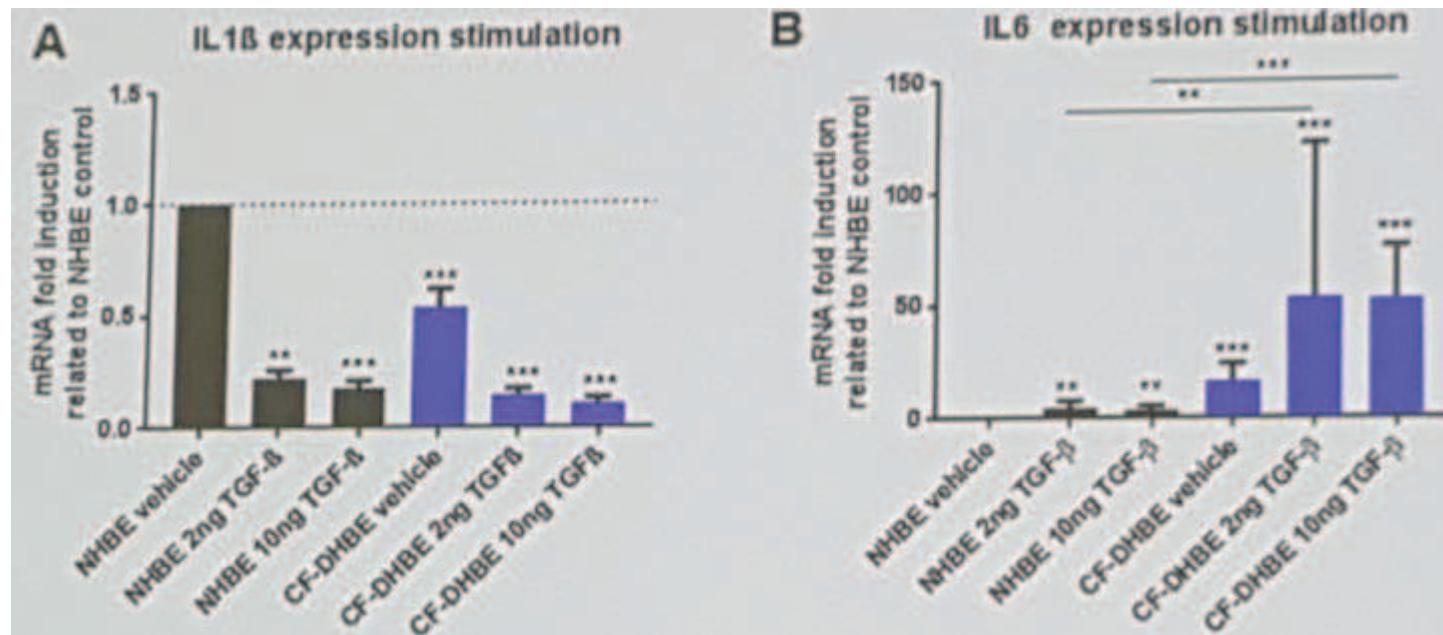
En présence d'une concentration élevée de TGFβ,
Réduction de la transcription de CFTR



mARN de CFTR

TGFβ induit un phénotype CF-like sur les cellules NHBE, et aggrave le phénotype dysinflammatoire sur CF-DHBE

mARN de cytokines



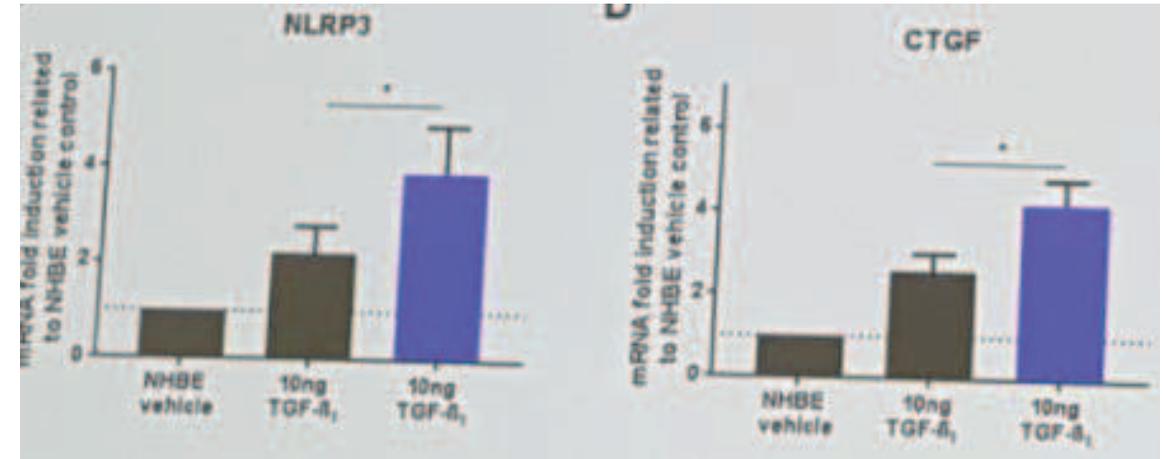
RESULTATS

WS04.5

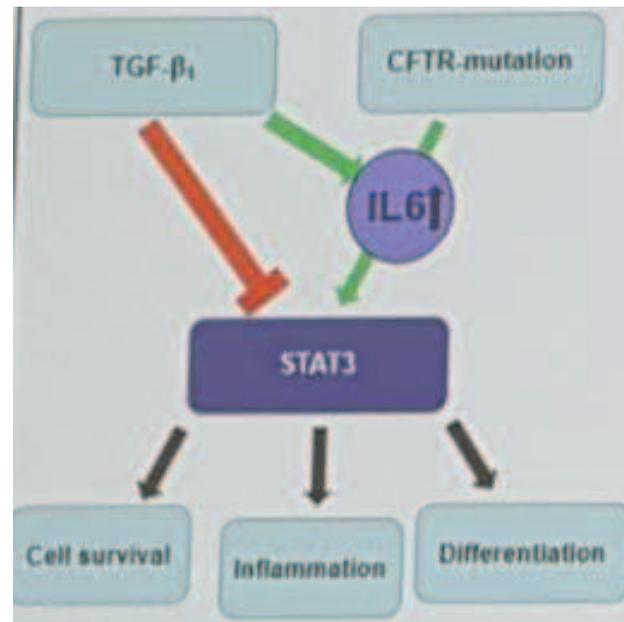
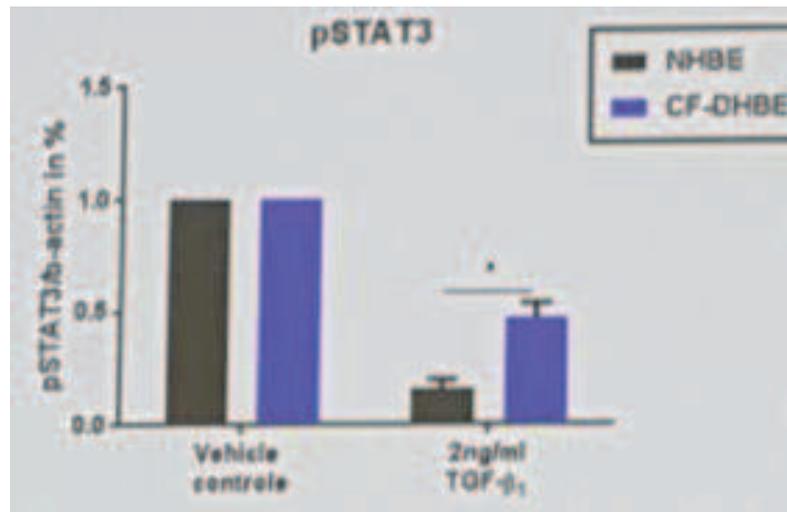
The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

La mutation CFTR a un effet additif, sur les effets pro-inflammatoires et pro-fibrotique de TGFβ 1.



La mutation de CFTR, limite l'effet inhibiteur de TGFβ 1 sur STAT3.



41st European Cystic Fibrosis Conference

Belgrade, Serbia, 6–9 June 2018

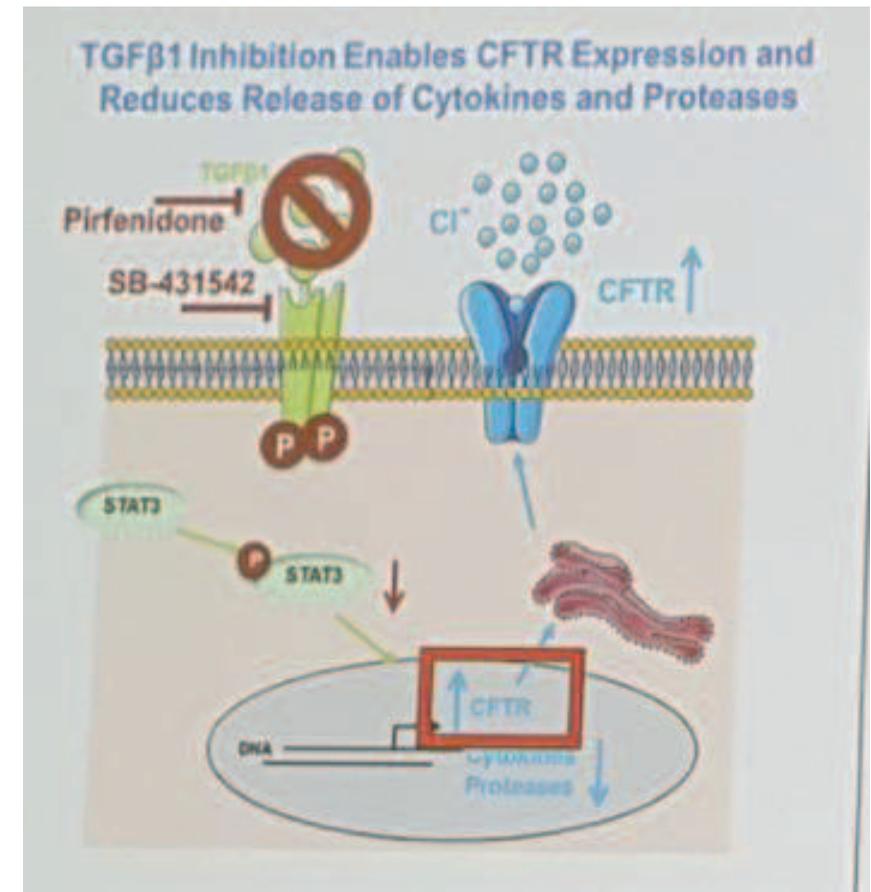
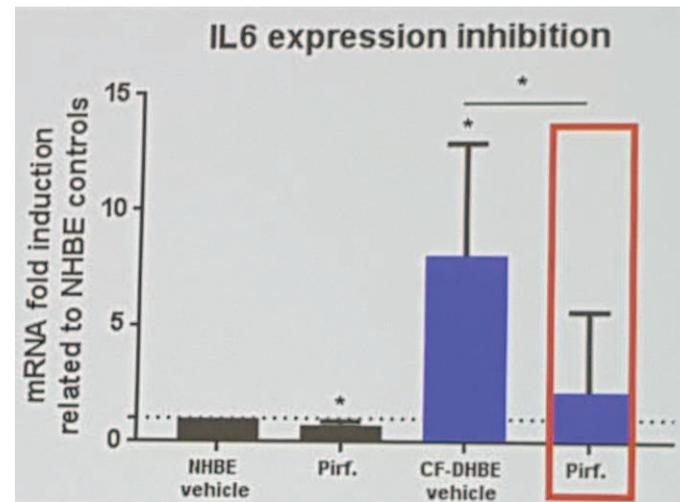
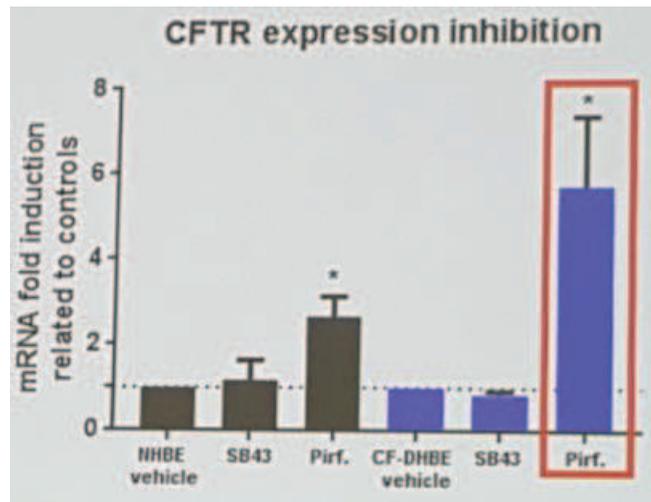
RESULTATS

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

L'inhibition de la voie TGFβ 1, par la pirfenidone, restaure l'expression de CFTR et module le phénotype dysinflammatoire

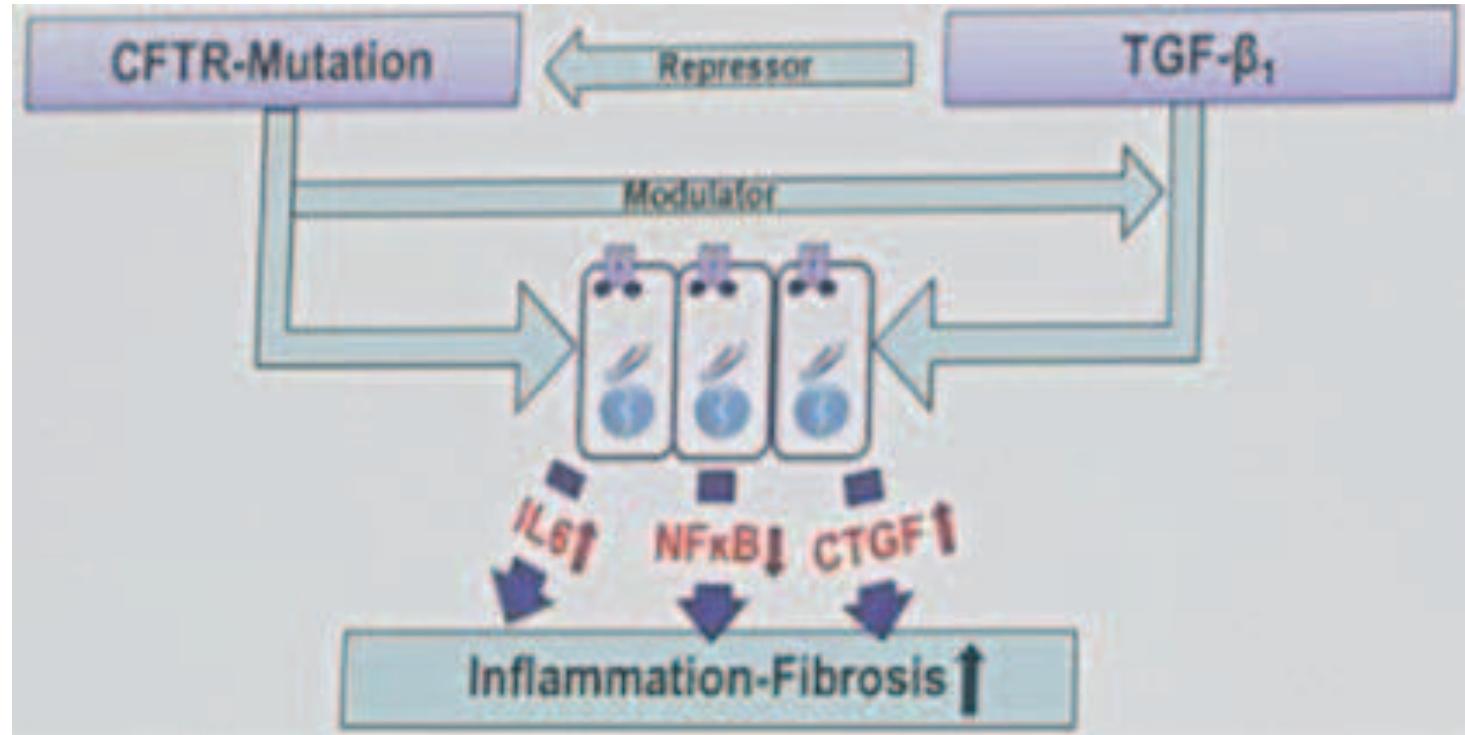


CONCLUSION

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds



Double mécanisme de régulation entre CFTR et TGFβ 1

Cibler TGFβ 1, voie d'avenir pour optimiser l'efficacité des nouvelles thérapeutiques ?

A noter dans cette étude que l'expression de IL-1β dans les cellules bronchiques CF est diminuée, alors que la concentration de cette cytokine était augmentée dans le sérum et les monocytes des patients muco dans les autres présentations ...

ABSTRACT

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds
Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, Leeds, United Kingdom;
²Leeds Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Leeds, United Kingdom;
³Department of Clinical Immunology and Allergy, St James's University
Hospital, Leeds, United Kingdom; ⁴Adult Cystic Fibrosis Unit St James'
University Hospital, Leeds, United Kingdom

Objectives: The self-degradative process, termed autophagy, is defective in cystic fibrosis (CF), as a result of abnormal function and production of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein. In CF the accumulation of defective CFTR in the cytosol and a lack of expression of functional CFTR on the cell membrane, leads to perturbation of autophagy, resulting in amplified inflammation. In this study, the anti-inflammatory effect of pre-treating human bronchial epithelial cells (HBECs) and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with the proteostasis regulator, cysteamine, and the flavonoid, epigallocatechin gallate (EGCG) was investigated.

Methods: HBEC lines Beas-2b (WT), IB3-1 (CF - Δ P508/W1282X), CUFI-1 (CF - Δ P508/ Δ P508), CUFI-4 (CF - Δ P508/G551D) and CF patients' PBMCs were studied. ELISAs were performed to measure IL-6, TNF, IL-10, and IL-1 β . Small molecule drugs, cysteamine (250 μ M) and EGCG (100 μ M), were used to treat both epithelial cell lines and patients' PBMCs *in vitro*. LPS (10 ng/ml) was used to stimulate both HBECs and PBMCs, with LPS and ATP (1 mM) being used to stimulate the NLRP3 inflammasome in CF PBMCs.

Results: The epithelial cell lines and CF patients' PBMCs were hyperresponsive to LPS and showed markedly decreased IL-6, TNF and IL-10 production relative to controls, with patients' PBMCs also showing decreased IL-1 β , when treated with cysteamine and EGCG.

Conclusion: IL-6, TNF, IL-10 and IL-1 β levels showed HBECs and CF PBMCs are hyperresponsive to LPS in comparison to HC, showing an inherent inflammatory state in CF. The results show that the combination of cysteamine and EGCG is considerably more potent a treatment than when they are used separately.

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

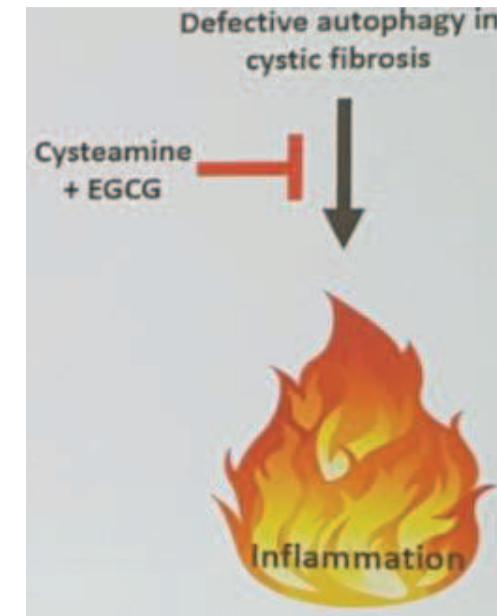
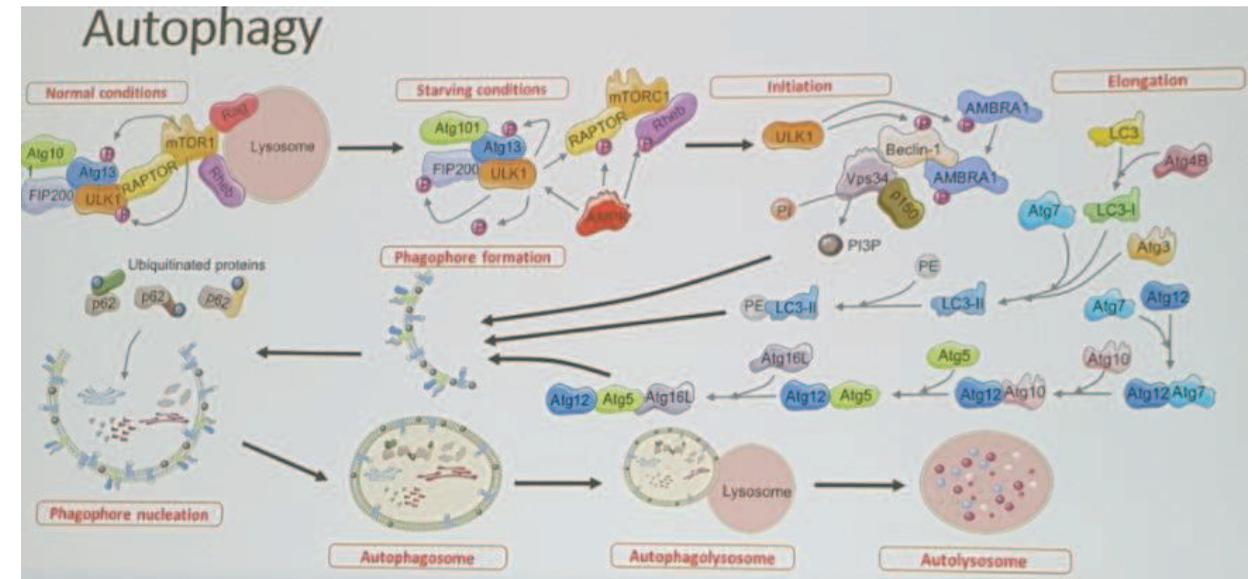
J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

Rationnel :

- Le processus d'autophagie est altéré dans la mucoviscidose, du fait des anomalies de production et de fonction du canal CFTR.
- La perturbation du processus d'autophagie induit une amplification de l'inflammation.
- La cysteamine et le flavanoid epigallocatechin gallate (EGCG) jouent sur l'homéostasie protéique intracellulaire.

Objectif :

Etude de l'effet anti-inflammatoire de la cysteamine et de l'EGCG, sur des cellules bronchiques épithéliales et des cellules sanguines mononucléées humaines (CF et saines) .



Méthodes

WS04.5 The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

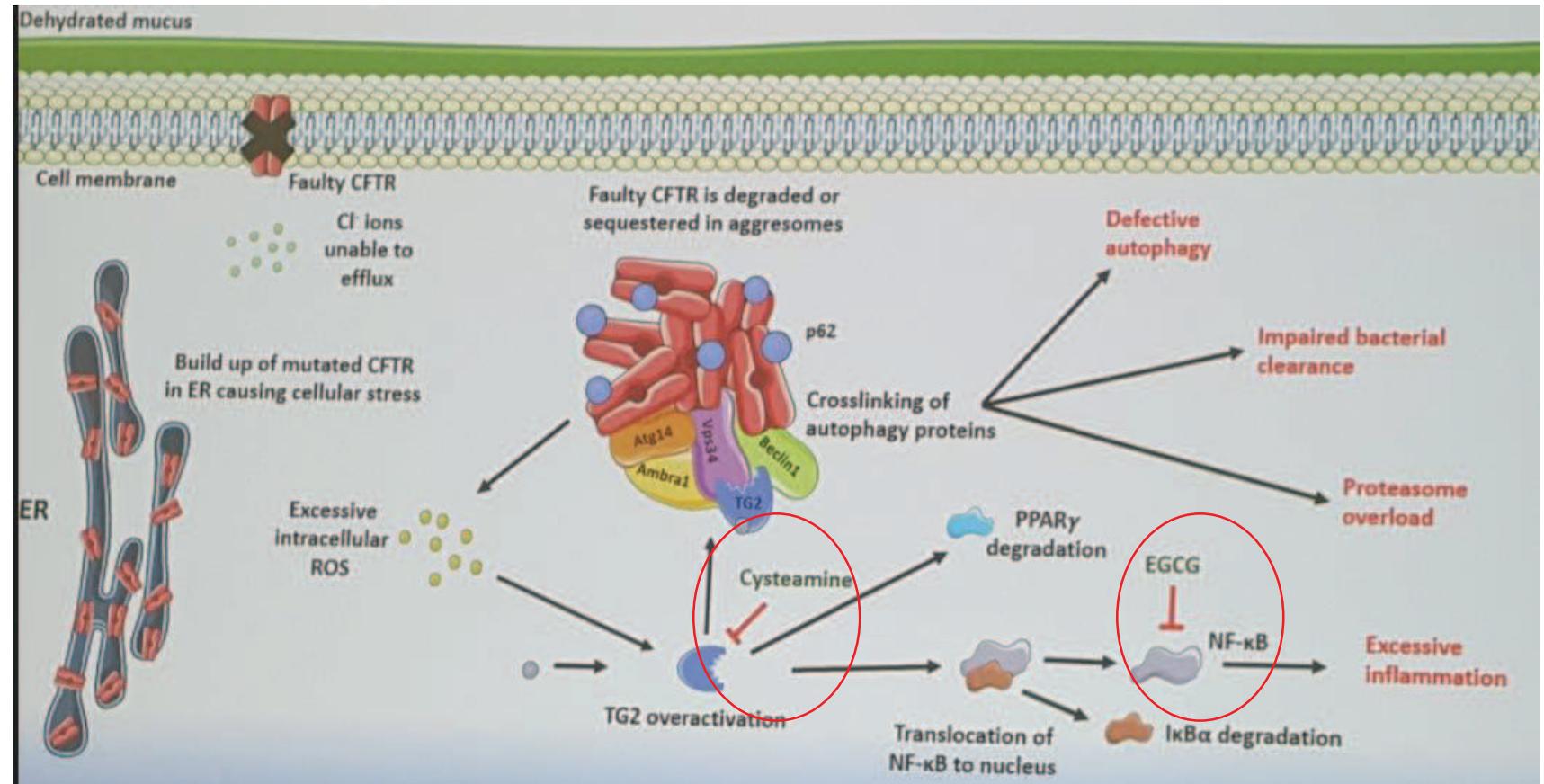
J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

Utilisation de lignées de cellules bronchique épithéliales humaines

- Beas-2b pour les saines
- Pour les CF : IB3-1 (CF- Δ F508/W1282X), CUFI-1 5 (CF- Δ F508/ Δ F508) et CUFI-4 (Δ F508/G551D)

Cellules mononucléées sanguines de patients CF.

Mode action dans la mucoviscidose de la Cysteamine et du EGCG



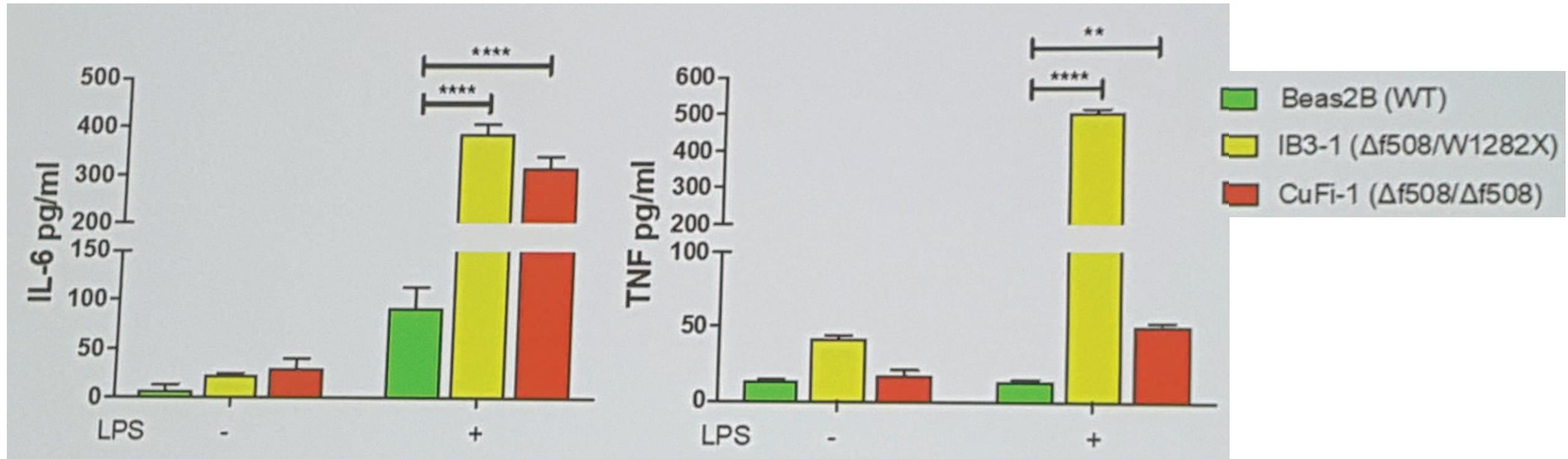
Résultats

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

Les lignées bronchiques avec CFTR muté sont hyper-réactives au LPS (production augmentée de cytokines)



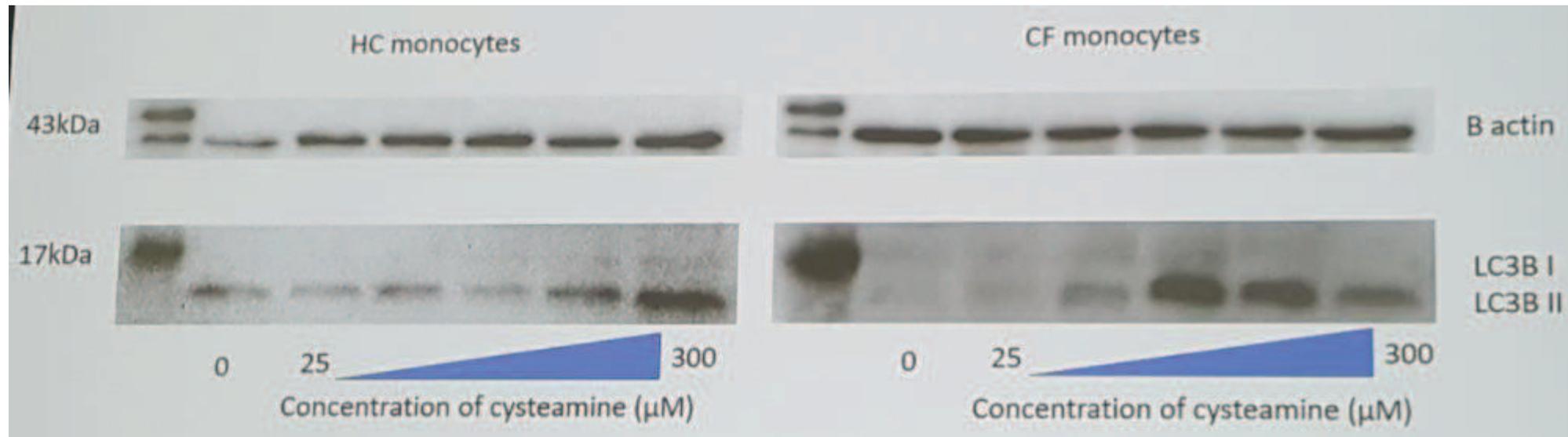
Résultats

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

L'exposition à la cysteamine restaure de l'autophagie des monocytes CF



LC3BI reflet autophagie précoce
LC3B II reflet autophagie tardive

L'exposition à la cysteamine et EGCG diminue la production IL-1β par les monocytes CF

CONCLUSION

WS04.5

The effect of cysteamine and epigallocatechin gallate on hyperresponsive inflammation in cystic fibrosis

J.A. Holbrook^{1,2}, T. Scambler¹, S. Lara-Reyna^{1,2}, C. Wong¹,
H. Jarosz-Griffiths², S. Savic^{1,3}, D. Peckham^{2,4}, M. McDermott¹. ¹Leeds

- Les cellules bronchiques et monocytes des patients mucoviscidosiques sont hyper répondeurs à l'exposition au LPS en comparaison aux témoins sains (production accrue d'IL-6, IL-10 et IL1- β).
- L'exposition à la cysteamine associée à l'ECGC restaure l'autophagie et permet une diminution des marqueurs pro-inflammatoires dans les monocytes des patients CF.
- La cystéamine et l'ECGC sont plus efficaces utilisés ensemble que séparément.

Questions en suspens :

Résultats de l'effet de la cystéamine et EGCG montrés sur les monocytes à confirmer sur les cellules épithéliales bronchiques
S'assurer que l'ECGC n'interfère pas sur les propriétés bactéricides des cellules
Efficacité sur tous les types de mutations de CFTR ?

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a life-limiting disorder caused by mutations in the *cftr* gene. It is commonly assumed that the exuberant inflammatory response dominated by neutrophil in the CF airway is responsible for declining pulmonary function, but the pathogenesis of CF-related inflammation and more specifically the direct role of CFTR dysfunction in that respect are poorly understood.

Objective: We propose to develop zebrafish larvae as innovative and tractable animal model to elucidate functions of CFTR in regulating inflammatory status in CF and identify new therapeutic molecules active in a CFTR-deficient context to balance inflammation.

Method: Expression of *cftr* was knocked-down in reporter transgenic lines labeling immune cells, and inflammation induced by tail fin amputation. Since these *cftr* morphants recapitulate aspects of the CF microenvironment, the impact on host immune cells behaviour was investigated by dynamic imaging.

Results: Absence of CFTR promotes a basal pro-inflammatory response, characterised by neutrophilia and upregulation of pro-inflammatory cytokines. In addition, impaired CFTR-mediated inflammation correlates with an exuberant neutrophilic response after injury: *cftr* morphants exhibit increased recruitment and persistence of neutrophils at wound. Increased production of ROS led to rapid neutrophil recruitment to wounds in *cftr* morphants. It appears that neutrophilic persistence at wounds is associated with delayed reverse migration and reduction of apoptosis. Importantly, we have shown that Tanshinone IIA improves inflammation resolution could in *cftr* morphants by modulating neutrophil behaviour at wound.

Conclusion: We describe here a promising model, which could provide important advances in our understanding of the direct relationships between CFTR dysfunction and inflammatory pathology in CF. This will help guide future therapies aimed at modulating the airway inflammation in CF patients, with consequent improvement in lung function.

WS04.6

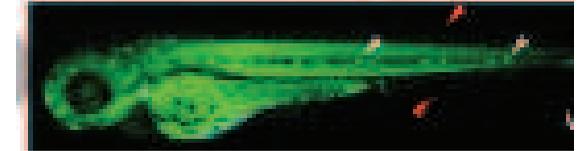
Balancing the immune response in cystic fibrosis: using zebrafish models of inflammation to uncover new therapeutic approaches

A. Bernut¹, A. Floto², S. Renshaw¹. ¹Bateson Centre, University of Sheffield, Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, Sheffield, United Kingdom; ²MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom

WS04.6

Balancing the immune response in cystic fibrosis: using zebrafish models of inflammation to uncover new therapeutic approaches

A. Bernut¹, A. Floto², S. Renshaw¹. ¹Bateson Centre, University of Sheffield, Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, Sheffield, United Kingdom; ²MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom



Rationnel :

Les larves de zebrafish sont d'excellents modèles pour comprendre le rôle de CFTR dans la régulation de l'inflammation :

- Le canal CFTR du zebrafish est proche du CFTR humain
- Possibilité d'avoir des lignées CFTR knocked-down
- Larves transparentes permettant de suivre des mouvements cellulaires in vivo
- Possibilité de créer un phénomène inflammatoire non mortel en coupant la queue de la larve de zebra-fish
- Possibilité d'évaluation de nouvelles thérapeutiques

Objectif :

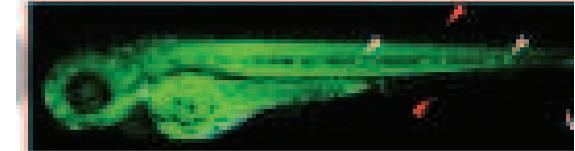
Valider que le zebrafish est un bon modèle pour étudier la relation entre la dysfonction de CFTR et la régulation de la réponse inflammatoire.

METHODES

WS04.6

Balancing the immune response in cystic fibrosis: using zebrafish models of inflammation to uncover new therapeutic approaches

A. Bernut¹, A. Floto², S. Renshaw¹. ¹Bateson Centre, University of Sheffield, Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, Sheffield, United Kingdom; ²MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom



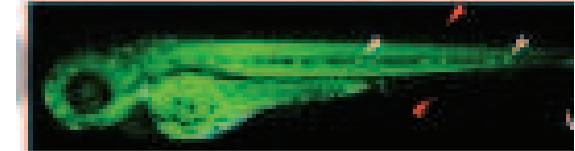
- Réalisation d'une lignée CFTR knocked-down de larve de zebra fish
- Etude de la réponse inflammatoire, à l'aide de traceur immunofluorescents après avoir coupé la queue de la larve de zebrafish = processus inflammatoire

RESULTATS

WS04.6

Balancing the immune response in cystic fibrosis: using zebrafish models of inflammation to uncover new therapeutic approaches

A. Bernut¹, A. Floto², S. Renshaw¹. ¹Bateson Centre, University of Sheffield, Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, Sheffield, United Kingdom; ²MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom



CFTR knocked-down entraîne

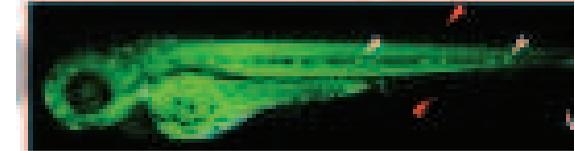
- une augmentation du recrutement des PNN au niveau de la blessure, avec une production accrue d'IL-8 et IL1- β
- une augmentation de la production de ROS au niveau de la blessure
- une diminution de l'apoptose des PNN au niveau du site de blessure
- une diminution de la reverse migration des PNN, et donc de la résolution de l'inflammation locale
- la tanshinone restaure l'apoptose des PNN, la reverse migration et la résolution de l'inflammation même si CFTR est absent

CONCLUSION

WS04.6

Balancing the immune response in cystic fibrosis: using zebrafish models of inflammation to uncover new therapeutic approaches

A. Bernut¹, A. Floto², S. Renshaw¹. ¹Bateson Centre, University of Sheffield, Department of Infection, Immunity & Cardiovascular Disease, Sheffield, United Kingdom; ²MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom



- Les larves de zebrafish sont un modèle prometteur pour étudier le rôle de CFTR dans la régulation de l'inflammation, et de nouvelles thérapeutiques.
- La dysfonction de CFTR joue un rôle dans la régulation de l'inflammation neutrophilique

Futur :

Possibilité de réaliser des modèles d'infections avec des pathogènes retrouvés dans la mucoviscidose

Etude des autres lignées leucocytaires

Question en suspend : s'assurer que le fait de couper la queue, ne favorise pas une infection locale qui peut entraîner un facteur de confusion dans l'évaluation des processus inflammatoires locaux.

ECFS 2018 – Belgrade

Jeudi 7 juin – 8h30-10h

Symposium 5 :
Evolving the role of physiotherapy

Modérateurs :

Marta Kerstan, Biberstein, Suisse

Ruth Dentice, Sydney, Australie

L'incontinence chez les patients atteints de la mucoviscidose

Sophie Ramel, Roscoff, france

- Incontinence pelvienne se définit par des fuites urinaires involontaires ou incontrôlées ou de fèces (liquides solides ou gazeux)
- La continence dépend d'une interaction complexe de l'aponévrose musculaire et du ligament de la cavité pelvienne abdominale, d'un sphincter urétral compétent et d'un contrôle neurologique adéquat.



Différence d'anatomie entre l'homme et la femme

- L'anatomie des femmes est conductrice de l'incontinence
- Uretère de la femme 5-6 cm contre 30 pour l'homme
- Prostate glande plusieurs courbes chez les hommes
urètre

Rôle du plancher pelvien / périnée chez la femme dans la continence

- Plancher pelvien : muscles qui ferment le pelvis
- Périnée : parties molles situées sous le plancher pelvien
- Position distale uretère vagin anus superficiel muscle sphincter urétral

Symptômes

- Augmentation de la fréquence du jour
- Nocturne
- Urgence
- Prostate
- Incontinence urinaire
- Quantifier les UI
- Impact des UI : sur l'hygiène, la vie active et la vie sexuelle

UI dans la population générale

- Les estimations varient en fonction de la population étudiée, le moment étudié (Age, tous les jours ou toutes les semaines) et les instruments pour évaluer la gravité
- La prévalence globale de l'incontinence urinaire augmente avec l'âge
- En utilisant une définition d'un épisode d'incontinence urinaire au cours des 12 derniers mois chez les hommes qui pratiquent l'incontinence urinaire
- La prévalence augmente de 4,8% chez les hommes de 19-44 ans et de 11,2 % pour les 45-64 ans et 21,1 % pour les plus de 65 ans



Les facteurs de risque des femmes pour UI

- Facteurs de risques identifiées : Age, parité > 2, accouchement par voie basse, chirurgie de l'abdomen ou pelvienne, obésité, activité physique rigoureux, toux chronique, tabac, énurésie
- Facteurs aggravants : UI à répétition, atrophie vaginale, mycose vaginale, constipation, fécalomes, diabète, œdème, maladie cognitive, mobilité réduite



Les facteurs de risque des hommes pour UI

Facteurs de risque l'incontinence par urgenturie :

- Age avancé, maladie de la prostate, (chirurgie ou radiothérapie)
- Antécédents d'infections des voies urinaires
- Limitations physiques, déficiences induites dans les activités de la vie quotidienne
- Maladie neurologiques, AVC, constipation, dépression, diabète, apnées du sommeil

Facteurs de risque pour l'incontinence à l'effort :

- Précédent cancer de la prostate
- Traumatisme pelvien
- Maladie neurologique



Incontinence fécale

- Estimation actuelle de la prévalence des populations chez l'adulte est de 10 %
- Facteurs de risques les plus forts : diarrhées, sensation de forte envie précédant la défécation

Mécanismes de l'incontinence urinaire à l'effort

- Défaut de soutien sous vésical
- Répétition haute pression abdominale
- Affaiblissement du mécanisme du support
- Fatigabilité du muscle
- Lésions chroniques muscles, nerfs

Toux

- Effort inspiratoire avant qu'une toux nécessite une descente rapide de la diaphragme, et le mouvement se déplace souvent vers l'avant
- Avec la toux, l'abdomen tire fort, les muscles du plancher pelvien sont fortement contractés et le diaphragme est forcé plus haut

PI chez les enfants et les adolescents atteints de la mucoviscidose

- Chez les filles et les adolescentes :
la plupart des études ont signalé une prévalence élevée
19 à 49 %
- Incontinence fécale 8,5 à 12 % des enfants

PI chez les femmes atteints de la mucoviscidose

- La prévalence d'UI : 30 à 68 %
- Incontinence fécale : plus haute que chez les enfants et les hommes

PI chez les hommes atteints de la mucoviscidose

- Prévalence d'IU : 2,4 à 15 % est controversé
- Vessie hyperactive a une forte prévalence lorsque recherché 61,3%
- Incontinence fécale mieux décrite dans les études récentes modérées à sévères 4.7% dans les études

Conséquences de l'incontinence pelvienne

- Plus sévère chez la femme
- Pas de relation avec le statut nutritionnel ou respiratoire
- Malgré un symptôme élevé de l'aide à la recherche d'un numéro d'assurance-chômage est faible
- L'incontinence urinaire peut avoir un impact négatif sur la hauteur totale et le bien-être général
- Les études ont des fuites de rapport affectant la capacité à effectuer la spirométrie et la clairance des voies respiratoires, compromettent l'évaluation et la prise en charge de leur maladie pulmonaire
- Une fois que la fuite se produit, il y a un déclin progressif de la fonction musculaire pelvienne entraînant une aggravation des symptômes

Incontinence urinaire : DIAGNOSTIC

- Le diagnostic est facile à faire juste poser les questions :
 - Avez-vous des fuites urinaires ?
 - Est-ce que la fuite se produit quand vous tousssez, éternuez ou riez, pendant le sport ?
 - PFT, la kinésithérapie
- Si positive : évaluer la fréquence, quantité ; importance de l'utilisation des protections
- Impact sur la vie active, sexuelle

Examens complémentaires

- Bandelettes urinaires et ECBU: recherche IU
- Si ECBU + et symptômes : traitement antibiotique
- Si pas de réel amélioration ou récurrence recherche autres étiologies : Colonisation bactérienne, rétention urinaire
- Echographie pelvienne avec mesure du résidu post mictionnel (anormal > 100 ml)
- Diabète, recherche de lithiases, anomalie de la paroi de la vessie et vérifier haut appareil urinaire

- 
- Journal des mictions: cela enregistre le temps de la miction, les volumes, l'utilisation des protections d'incontinence et d'autres informations telles que la consommation de liquide, le degré d'urgence et le degré d'incontinence
 - Facile non invasive, utile pour l'auto-réhabilitation pour l'adulte et l'enfant
 - Volume moyen par miction 200-400 ml



Les traitements

- Il y a des traitements
- Il y a place pour la chirurgie même dans la mucoviscidose



Traitement médical pour les femmes

- Patients pris en charge par des kinésithérapeutes expérimentés pour des séances de réhabilitation périnéale non invasive
- La conscience des muscles du plancher pelvien dans un global une synergie
- Synchrone expiratoire avec contraction du périnée pour limiter l'hyperpression thoraco-abdominale
- Utiliser des méthodes posturales synergies musculaires pour charger le plancher pelvien
- Techniques non invasives adaptés aux enfants

Traitement médical pour les femmes

- Première ligne de traitement : rééducation périnéale avec un kinésithérapeute
- 12 à 20 séances ?
- Le rendez-vous initial comportait une évaluation vaginale de la bande de PFM en utilisant une échelle de gradient d'Oxford modifiée
- Exercices des muscles du plancher pelvien : traitement de choix conscience des muscles du plancher pelvien les muscles du plancher pelvien se renforcent
- Syndrome d'exhalation avec contraction périnéale
- Pour limiter les hyperpressions thoraco-abdominales
- Apprendre le « krack » une heure précise intentionnellement juste avant et tout au long de l'augmentation de pression intra-abdominale associée à une activité comme une toux
- Un large choix de techniques manuelles, sonde vaginale, etc,,,

Traitement médical pour les incontinences urinaires

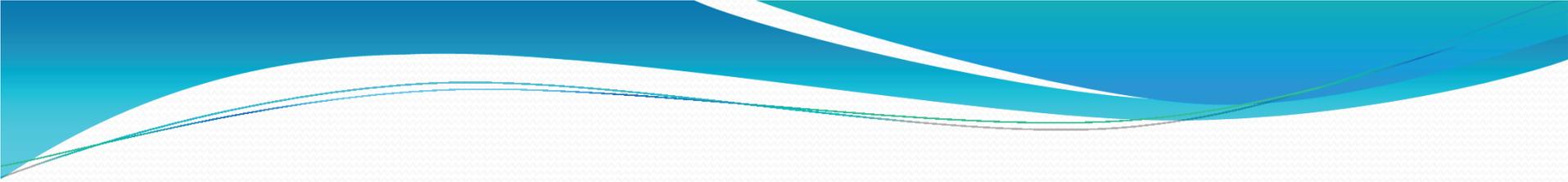
Première ligne de traitement : traitement comportemental

- Règles pour l'alimentation et le mode de vie réduire café, thé, infusion, meilleure distribution sur les prises de liquides, rééducation comportemental : journal des mictions
- Programme de réhabilitation périnéale

Deuxième ligne de traitement : traitement par anticholinergique

- Si pas de contre indication médicale
- Effets secondaires atropiniques : constipation, mycose
- La prudence est recommandée dans la mucoviscidose

Stimulation tibiale UROSTIM 2 : bien toléré efficacité variable 20 minutes une à 3 fois par jour



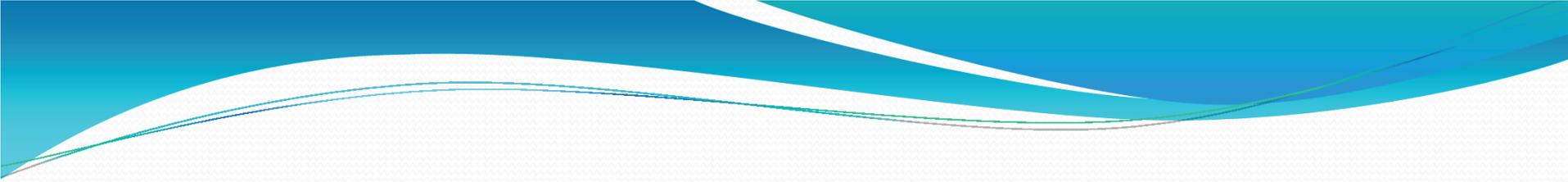
Prévention, éducation

- Intégration du plancher pelvien dans les compétences de dégagement des voies respiratoires grâce à la modulation du débit expiratoire
- Synergie entre réhabilitation pulmonaire et périnéale
- Plancher pelvien : base pour la contraction synergique du diaphragme



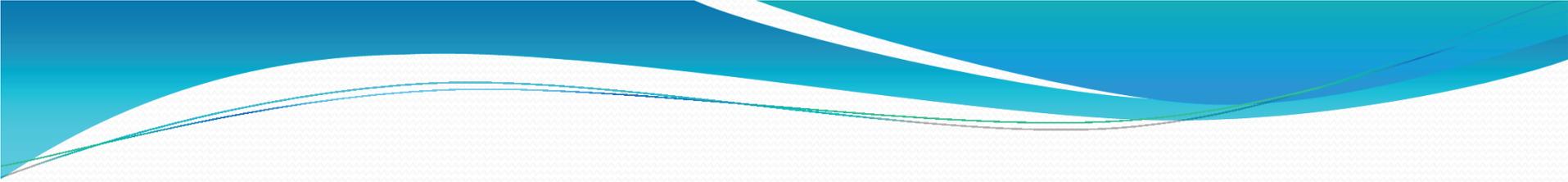
Mesures préventives

- Proactif / chercher le problème
- Eduquer / informer / rassurer
- Enseigner la toux efficace
- Réduire les exacerbations infectieuses
- Mettre l'accent sur une posture correcte
- Optimiser la posture pendant les séances de kinésithérapies
- Apprendre le contrôle
- Gérer efficacement les constipations, les mycoses, le diabète



Mesures actives

- Exercice de planchée périnéale
- Réhabilitation de la stabilité du tronc
- Soutenir le plancher pelvien pendant les manœuvres expiratoires, conseils d'exercices, éviter les activités à fort impact (trampoline), sauts, exercice abdominale intense, levage de charges lourdes



Chirurgie et incontinence urinaire

- PFME peut être lourd
- Mauvaise adhérence chez les patients atteints de CF avec de lourdes contraintes de santé
- La toux chronique et les exacerbations entravent les progrès
- La chirurgie est proposée quand la thérapie standard n'a pas abouti à des bénéfices
- Maladie thoracique sévère ne devrait pas être perçue comme un obstacle à une intervention chirurgicale simple

Chirurgie et incontinence urinaire

Bande vaginale sans tension TVT :

- Chirurgie de fronde développée sur la base de l'amélioration du soutien suburethral

Population générale :

- Anesthésie locale, petit temps d'intervention, de récupération rapide, moins de morbidité

Expérience reportée pour 4 patients :

- Succès complet, amélioration majeure, pas de détérioration, bonne préparation
- Collaboration entre les équipes d'urologue et de la mucoviscidose



POUR CONCLURE

- Les équipes de pédiatrie et d'adulte devraient être vigilantes et proactives au problème de l'incontinence pelvienne sensible à la discussion et intégrer la prise en charge de l'incontinence dans les soins de routine dans la mucoviscidose
- Les filles et les femmes sont plus concernées mais il ne faut pas oublier les garçons et les hommes
- La kinésithérapeute a un rôle important à jouer dans la prévention et des mesures actives

ECFS 2018 – Belgrade

Special Symposium

Vendredi 8 juin – 15h-16h30

The Early Cystic Fibrosis Years

Modérateurs :

Kevin Southern, Liverpool, Angleterre

Kris De Boeck, Louvain, Belgique

LES PREMIERES ANNEES DE LA MUCOVISCIDOSE

- Existence d'un groupe de travail au niveau européen (Ecfs, « the Early CF years team »)
- Nous n'oublierons jamais de Lisa C. Greene (parent de 2 enfants atteints de la mucoviscidose)

Nous n'oublierons jamais
Le moment du diagnostic
L'endroit, les vues, les sons, les odeurs
Le sens surréaliste du temps. Est-ce que c'est un rêve ?

Nous n'oublierons jamais
Le choc, l'incrédulité, la peur
La colère, les larmes, les rêves brisés

Et nous n'oublierons jamais
Les prières, les câlins, les mains tendues
La gentillesse, l'amour, l'espoir

Naviguer dans les pièges psychologiques des premières années de la CF

Trudy Havermans, Leuven, Belgique

- ❖ *Le développement de l'attachement social émotionnel*
- ❖ *La parentalité*
- ❖ *Le langage*
- ❖ *La mobilité, les jeux*
- ❖ *Le développement cognitif*

Pour la CF s'ajoute

Le diagnostic

Les symptômes

Les traitements

La douleur des investigations invasives

Les hospitalisations, les RDV

L'impact sur la parentalité

Les perspectives futures

L'adhérence



L'attachement

Un bon émotionnel profond et durable

Les tâches primaires et le fondement de la poursuite du développement social émotionnel (la volonté, l'interaction)

L'attachement dans la CF

Dans la plupart des familles, l'attachement est normal

➡ Signe de résilience

Attachement ➡ Adaptation

Les pièges dans la CF

L'inadaptation (incapacité de s'adapter à l'évolution de la situation)

- L'effet négatif de la santé de l'enfant
- les enfants affichent plus de pleurnicherie, moins réactif
- La parentalité plus contrôlant, moins encourageante, la culpabilité, l'insécurité

Les parents peuvent avoir besoin de soutien pour créer un équilibre entre :

- Le rôle parental et le principal dispensateur de soins
- L'intrusion de la CF et les traitements
- La participation de l'équipe de soins
- L'impact de la famille

❖ La Parentalité

CONTRAINANT

Autoritaire
Donner des ordres
« fais le ou bien... »

Exigeant

EXPLICATIONS

« apprendre »

Faisant autorité
Donner des choix
« non, signifie non... »

Insensible

Non impliqué
Abandonner
« je me fiche de ce que tu fais.. »

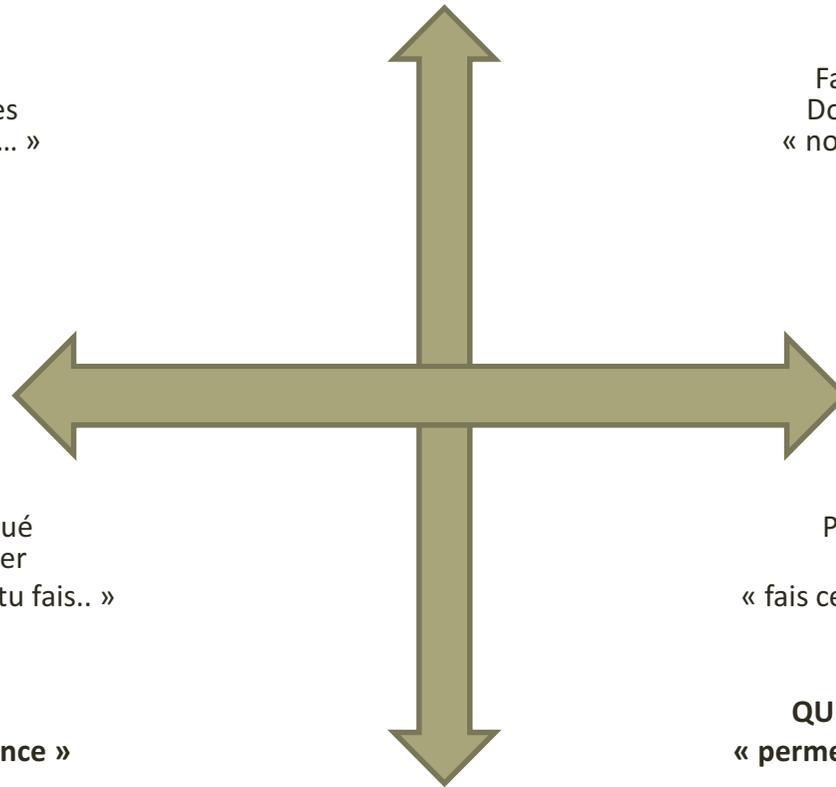
PAS DE REGLES
« ou soutenir la négligence »

Sensible

Permissif
Céder
« fais ce que tu veux... »

QUELQUES REGLES
« permet l'autorégulation »

Non exigeant



La parentalité et les pièges dans la CF

- Les problèmes d'alimentation
- Les problèmes de sommeil
- Les problèmes comportementaux
 - Le refus des traitements
 - Cacher le Créon
 - Les procédures invasives...

Des exemples, problèmes des repas

Les pièges dans la CF

- le comportement interfère avec l'alimentation
- Impact sur toute la famille

Les parents

- L'alimentation des enfants d'âge préscolaire
- La peur
- La frustration
- Le conflit
- Peu de contrôle
- L'échec...

L'enfant

- Le faux sentiment de contrôle
- Peu sûre

Les interventions

- Limite de temps
- La taille des portions
- Cuisiner ensemble
- Récompense
- Jouer un rôle ...

Méfiance envers l'attitude de l'équipe de soins

Exemple de procédures invasives

- Fait partie de la CF
- Perspective de l'enfant, des parents, des soignants

Prévention, intervention

- Eviter la 1^{ère} expérience négative (ex : utiliser des anesthésiants locaux ...)
- Un environnement familial
- Une exposition progressive
- Une désensibilisation systématique
- Interventions non pharmacologiques
 - Distraction
 - Demander la permission
 - Réalité virtuelle

❖ Le développement du langage

- Exprimer les besoins, les désirs et les demandes
- 18 mois quelques mots, raconte une histoire à 3 ans

Les premiers mots

- vocabulaire limité
- les malentendus, le conflit verbal

Un challenge pour les parents

- Traduire les mots en sentiments
- Aider l'enfant à surmonter ses frustrations
- Éviter la spirale du conflit verbal

Le positif

- Le langage, des outils pour établir la routine
- L'éducation adaptée à l'âge
- L'implication dans les soins

Les pièges avec la CF

- Dire NON au traitement
- Arguments verbaux sur les traitements
- Ne pas utiliser le mot CF

❖ La mobilité, le jeu

- Escalader et courir
- Toucher et essayer
- Explorer le monde
- Essayer de nouvelles choses
- L'indépendance

Les pièges dans la CF

- Un style parental de surprotection
- La peur des environnements malsains
- Une hygiène obsessionnelle
- La peur des bactéries
- Le retard de scolarité
- Une isolation sociale
- Manque de compétences sociales
- D'autre part, sauter le traitement

❖ Le développement cognitif

- Traitement d'informations
- Fonctionnement exécutif
- Pensée causale
- Résolution de problème

Le concept de la maladie

- 50% des 4/6 ans savent qu'ils sont nés avec leur maladie
- Peu connaissent à quoi servent les différents traitements
- Accroître la sensibilisation de la cause

Les pièges dans la CF

- peu de données chez les enfants en âge préscolaire
- Nutrition et supplémentation/vitamines
 - ↳ le fonctionnement cognitif
- Les problèmes scolaires
 - ↳ un fardeau supplémentaire

❖ Le défi de la petite enfance

Au diagnostic

- Laisser du temps
- Le parent comme un membre de l'équipe
- Être disponible
- Pas jugeant
- Informer
- Encourager la routine
- L'espoir

❖ Les challenges de l'éducation

Education / information des parents

- La CF et les traitements
- Impact sur la relation, le rôle parental, la famille, la fratrie
- Le développement de l'enfant
- Répéter et ajuster
- L'écrit, le verbal
- Internet, le support, les idées fausses

Education / information des enfants

- Appropriée pour l'âge
- Respect
- Utiliser le jeu
- impliquer

❖ Le challenge des parents

- L'éducation
- Consulter, les conseils
- La surveillance rapprochée
- Les problèmes à résoudre

 du point de vue des parents et des solutions

 autonomiser

❖ Les challenges à long terme

Les parents

- La santé mentale (lignes directives)
- Faire face
- Le travail / les finances / la vie sociale
- Problèmes de reproduction
- Le fardeau du donneur de soins
- L'adhésion...

L'enfant

- Intégrer la CF dans la vie
- Faire face aux interventions
- Les routines et interactions joyeuses
- Soins de soi / autogestion
- Adhésion, compliance
- La normalisation....

❖ Pourquoi investir dans les premières années

- Fournir des soins centrés sur le patient
- Améliorer l'observance et la confiance dans les soins de soi
- Optimiser les soins de longue durée

 empêcher une trajectoire à long terme de problèmes d'ajustement émotionnel, de comportements inadaptés et d'interactions

Atteindre l'excellence nutritionnelle en partenariat avec les parents

R. Watling, Liverpool, UK

Quand nous nous rencontrons, quels sont nos objectifs ?

- Poids nutritionnel optimal et la croissance
- Marqueurs biochimiques de la nutrition
- Créer un partenariat avec la famille pour obtenir le meilleur résultat nutritionnel possible

❖ Résultats clés de la croissance

Pour les enfants avec un poids normal au diagnostic

200 g par semaine, les 3 premiers mois de vie

150 g par semaine, pour le 2^{ème} trimestre

100 g par semaine, pour le 3^{ème} trimestre

50 à 75 g par semaine, de 9 mois à 1 an

La croissance doit se faire de 25 cm sur la 1^{ère} année

Le périmètre crânien doit augmenter de 10 à 12 cm la 1^{ère} année

Les premières années à partir de 18 mois, le gain doit être de 2 à 3 kg et 5 à 8 cm par année

❖ La compréhension parentale et le suivi de la croissance

- Expliquer clairement et systématiquement le lien entre la nutrition et la fonction respiratoire
- Fournir aux parents une compréhension de la croissance normale de l'enfant
- Nécessité de l'engagement parental dans la surveillance
- Etre conscient de l'anxiété

❖ Alimentation fabuleuse, les premiers 6 mois de vie

Age (mois)	Kcal/kg	Protéines g/kg	Quantités ml/kg
0 - 3	100 - 120	2 - 2,5	150 - 180
4 - 6	90 - 100	2 - 2,5	120 - 180
7 - 12	90	1,5 - 2	100 - 120

❖ Evaluation de la fonction pancréatique

- Vérifier le génotype
- Effectuer une évaluation objective de la fonction pancréatique
- Effectuer une évaluation subjective

❖ Commencer les extraits pancréatiques dès le dépistage

- Dépistage avec 2 gènes connus
- +/- selles graisseuses
- +/- pauvre gain de poids



Commencer les enzymes pancréatiques

- Confirmation par l'élastase

- Dépistage avec génétique suggestive de suffisance pancréatique

- Bonne croissance



Surveiller et attendre les résultats objectifs de l'élastase, du génotype, des selles graisseuses avant de commencer les extraits pancréatiques

❖ Les conseils de dosage pratiques pour les nouveaux nés et enfants

- $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ cuillère de Créon micro pour un allaitement ayant une tétée de moins de 10 minutes
- $\frac{1}{2}$ à 1 cuillère de Créon micro pour un allaitement ayant une tétée de plus de 10 minutes

Volume du biberon (ml)	Cuillère de Créon micro
Moins de 30	Rien
30 - 40	$\frac{1}{4}$
50 - 70	$\frac{1}{2}$
80 - 100	1
120 - 200	1 à 2
+ 200	2 à 3

❖ Vue parentale

- *Excusez-moi, vous vous attendez à ce que mon bébé prenne ça ?*
- *Pourquoi ce n'est pas sous forme liquide ?*
- *Et si il s'étrangle ?*
- *Et si il ne se nourrit pas ?*
- *Et si il reprend à boire 10 minutes plus tard ?*
- *Et si il ne l'avale pas ?*

❖ Supplément en NaCl

- Aucun supplément de calories n'est nécessaire pour les nourrissons pour atteindre le gain de poids prévu

	150 ml/kg	200 ml/kg
Consommation de Nacl mmol/kg	1,1	1,4
Exigences de Nacl mmol/kg	1,5	1,5

Comment recueillir les crachats et utiliser les médicaments inhalés chez les enfants d'âge préscolaire

F. Ratjen, Toronto, Canada

Quelle culture utiliser ?

- Ecouvillon de gorge
- Ecouvillon de toux
- Aspiration nasopharyngéale
- Crachats expectorés
- Crachats induits
- Lavage broncho alvéolaire

- Sérologie

Existence d'essais cliniques pour comparer les procédures et les germes retrouvés

Lavage broncho alvéolaire versus thérapie guidée par la culture standard

En Nouvelle Zélande et Australie, essai clinique contrôlé randomisé

Recrutement < 6 mois

Suivi jusqu'à 5 ans

 pas de différence dans aucun des organismes bactériens dans le lavage broncho alvéolaire à l'âge de 5 ans

pas de différence dans la maladie pulmonaire structurelle

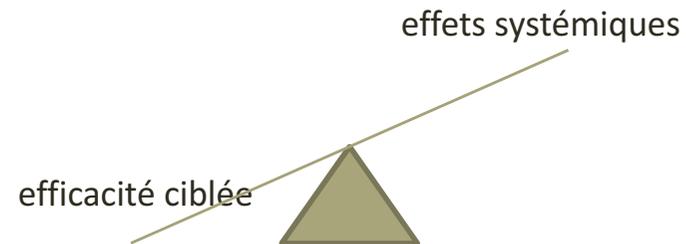
❖ Les anticorps *Pseudomonas aeruginosa*. Quand peuvent-ils être utiles ?

- L'infection chronique chez les patients produisant des expectorations peut probablement être diagnostiquée sur la seule base des cultures
- Le diagnostic de l'infection chez les patients ne produisant pas d'expectorations
- La surveillance longitudinale pendant la thérapie d'éradication par antibiothérapie

❖ L'anticorps idéal de *Pseudomonas aeruginosa*. A quoi ressemblerait-il ?

- Pas de bruit de fond chez les individus en bonne santé
- Négatif chez les patients CF n'hébergeant pas le PA
- Positif dans les jours qui suivent la colonisation / infection des patients
- Devient négatif avec une éradication réussie

❖ Pourquoi utiliser une aérosol thérapie ?



- Début d'action plus rapide
- Optimiser l'efficacité et la sécurité
- Envisager des défis en ciblant le poumon avec des médicaments inhalés

❖ Dispositifs avantages / inconvénients

- Inhalateur doseur pressurisé et Dpis
 - + rapide et portable
 - gamme de dose limitée
- Nébuliseurs à jet
 - + facile à utiliser
 - + fortes doses possibles
 - + coûts de développement les + bas (nouvelles drogues)
 - temps de traitement plus long
 - schémas de nettoyage plus exigeants

❖ Résumé

- Les cultures de routine sont importantes pour la détection précoce de l'infection des voies respiratoires
- Tandis que les prélèvements de gorge manquent de spécificité, leur sensibilité est raisonnable
- Le lavage broncho alvéolaire de routine n'est pas cliniquement indiqué mais utile dans des cas spécifiques
- La preuve des aérosols thérapeutiques pour les enfants en âge préscolaire est faible (actuellement plus élevée pour la thérapie de l'éradication du PA)

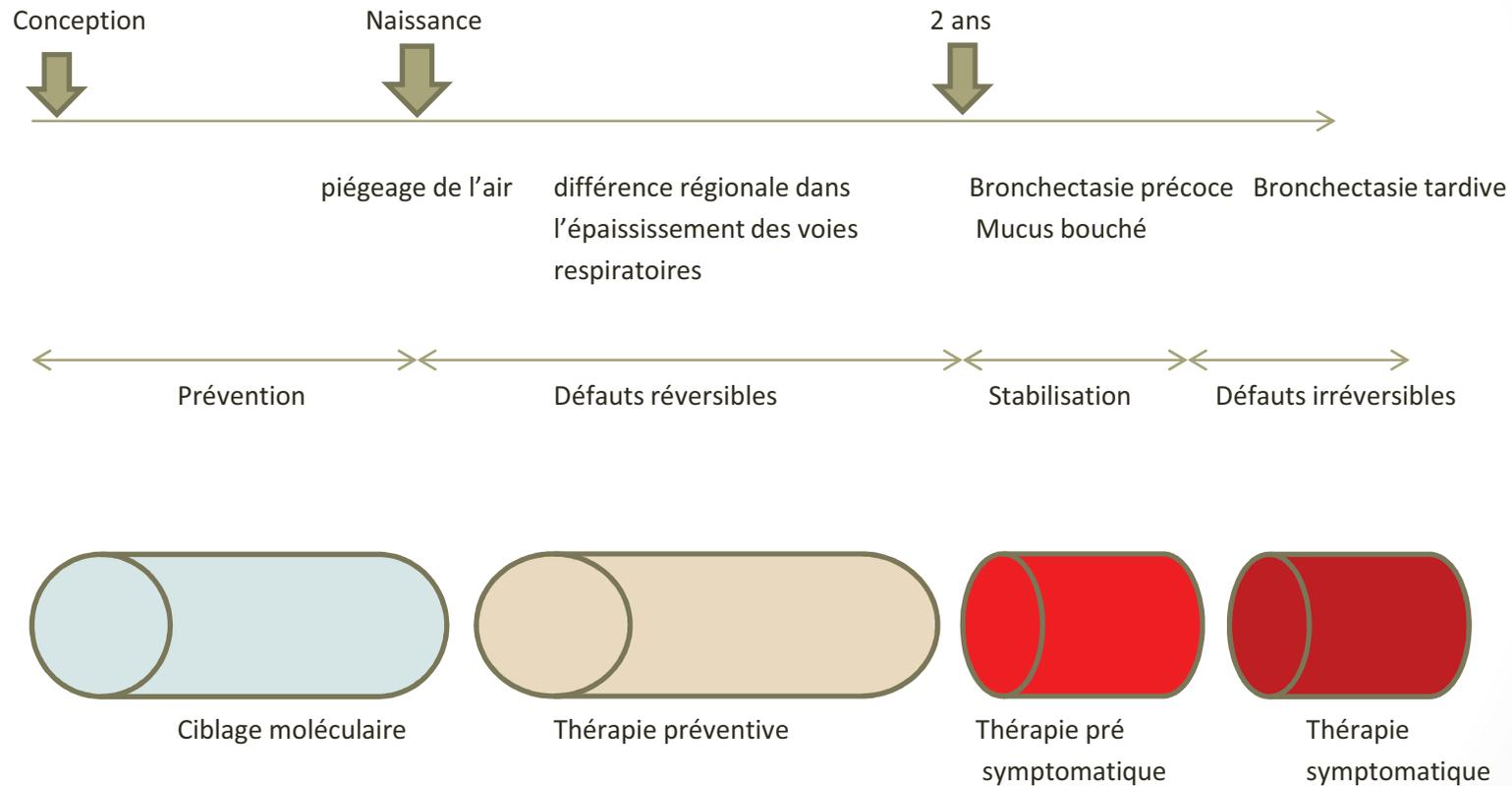
Introduire les nouvelles thérapies aux petits enfants. Rapidement et en sécurité

I. Sermet, Paris, France

Pourquoi ?

- Dommages structuraux pulmonaires précoces
- Début de la maladie des petites voies aériennes à partir de 3 mois
 - Indice élevé de clairance pulmonaire (inhomogénéité ventilatoire)
 - Capacité résiduelle fonctionnelle élevée (piégeage de l'air)
 - Réduction du débit expiratoire forcé / volume (obstruction des voies respiratoires)
- Pour les petites voies aériennes, peut être réversible avec une thérapie efficace
- Pour l'inhomogénéité ventilatoire, peut être améliorée par les fluidifiants du mucus

❖ Cible de la 1^{ère} année de vie



❖ Préserver autant que possible les autres organes ciblés

- Les sinus
- Les maladies respiratoires précoces CF
- Les maladies du foie avec CF, Cirrhose
- La tolérance anormale du glucose
- La mal digestion du pancréas
- Les inflammations, la mal absorption du tube digestif

❖ Est-ce que nous sommes prêts pour des études d'intervention précoce chez les nourrissons et enfants en âge préscolaire

- La sécurité, on ne peut pas extrapoler d'autres patients plus âgés
- Le suivi à long terme est obligatoire car autant d'effets indésirables peuvent se présenter plus tard dans la vie
- Innover dans le design des études pour réduire le nombre et le volume des bilans sanguins (basés sur des échantillons clairsemés et des fonds de tubes)

❖ Défi des mesures de résultats appropriés qui peuvent quantifier et suivre les anomalies précoces de la maladie

Les critères utilisés chez les enfants plus âgés peuvent convenir mais....

- Équations validées spécifiques à l'âge
- Données de référence limitées selon les groupes d'âge et plus particulièrement chez les nourrissons
- Manque de données sur la variabilité de la population normale et celle de la CF
- Manque de données sur les changements de santé longitudinaux et la CF
- Définition d'un changement clinique significatif
- Expertise technique
- Sédation chez les nourrissons et les tout-petits, invasivité

❖ La fonction respiratoire

- Les tests de la fonction pulmonaire du nourrisson nécessitent une sédation adéquate
- L'absence de valeurs de référence robustes pour les dispositifs disponibles dans le commerce exclut l'utilisation des tests de spirométrie dans les essais cliniques pour les enfants d'âge préscolaire

❖ L'imagerie pulmonaire

- Score standardisé permettant un suivi longitudinal
- Reproductible
- Sensible
- L'exposition des doses radioactives
- Le recours à une sédation
- Les imageries sans radiation (comme l'IRM) doivent être les alternatives du futur

Besoin de nouveaux biomarqueurs

L'idéal

- Simple à réaliser
- Faisable sur les sites
- Sensible au début, maladie pulmonaire non homogène
- Sensible aux interventions

Producteurs de non expectorants

- Inflammation
- Infection
- Nutrition
- Qualité de vie...

❖ Innover dans le design des études

- Très petite cohorte
- L'hétérogénéité des réponses et la difficulté d'interprétation des résultats
- Conduit à des résultats sous estimés et non concluants
- Définir une population d'étude plus uniforme
 - Génétique, inflammation, diverses infections, nutrition
 - Identifier les génotypes les plus susceptibles de bénéficier d'interventions spécifiques
 - Maladie pulmonaire sévère précoce par rapport au piégeage d'air très limité

❖ L'environnement spécifique en pédiatrie

- Des installations appropriées
- Des laboratoires avec une expertise spécifique
- Un staff de pédiatrie entraîné
- Une infirmière pédiatrique de recherche (expertise en bilans sang...)

❖ Introduire les nouvelles thérapies aux petits enfants. Rapidement mais sans danger

- Besoin urgent d'une preuve d'essai de haute qualité chez les enfants
- Développer des nouveaux biomarqueurs de la maladie pulmonaire précoce
- Explorer le rôle de la génétique et des facteurs épigénétiques dans la pathogénèse du début de la CF, comme une feuille de route pour la médecine personnalisée
- Déterminer les modalités de traitement (pour apporter les meilleurs avantages cliniques avec le moins d'effets secondaires et le plus petit coût) et une surveillance détaillée des effets secondaires potentiels hors cible

ECFS2018 – Belgrade

Symposium 1

Jeudi 7 juin – 8h30-10h

« Microbiome directed treatment »

Modérateurs :

Mickael Tunney, Belfast, Irlande du Nord

Barry Plant, Cork, Irlande

- Quatre présentations orales:
 - *The CF microbiome - where are we now?* (Debby Bogaert, Edimbourg, Ecosse)
 - *Microbiome directed antibiotic treatment of pulmonary exacerbations - result of an international randomised controlled trial* (Barry Plant, Cork, Irlande)
 - *The lung/gut axis - longitudinal microbiome* (Gisli Einarsson, Belfast, Irlande du Nord)
 - *Immune response in a mouse model of chronic infection* (Pierre-Régis Burgel, Paris, France)

The CF microbiome - were are we now

- **Objectif de la présentation:** état des lieux des connaissances sur le microbiome (la flore microbienne présente dans l'arbre respiratoire et au niveau digestif) chez les patients atteints de mucoviscidose, son évolution au cours de la maladie et l'impact sur la prise en charge thérapeutique.
- **Contexte:**
 - Avancées thérapeutiques, amélioration de la prise en charge = augmentation importante de l'espérance de vie des patients. Notamment lié à la prise en charge précoce et agressive des infections bactériennes.
 - L'antibiothérapie a pour objectif d'éviter la mise en place d'un cercle vicieux (dont l'hypothèse a été émise par Cole dans les années 80, [Cole PJ. 1986](#)): les exacerbations respiratoires liées aux infections bactériennes, augmentent la réaction inflammatoire, contribuant ainsi, avec l'affaiblissement des défenses immunitaires, à de nouvelles infections récurrentes et à l'émergence de bactéries résistantes.
 - Données récentes : la composition du microbiome des patients atteints de mucoviscidose évolue rapidement au cours de la maladie. L'étude de ce microbiome se fait sur la base de données d'amplification génique (ciblant différents gènes bactériens), qui permettent une caractérisation plus précise que par une simple mise en culture des bactéries prélevées par lavage broncho-alvéolaire par exemple. Il est également possible de « quantifier » les bactéries présentes les unes par rapport aux autres (cf « The lung/gut axis - longitudinal microbiome »).
 - Les bactéries du microbiome jouent de nombreux rôles physiologiques ([Laukens D. 2016](#)), notamment dans la mise en œuvre d'une réponse immunitaire efficace. Importance d'avoir un écosystème bactérien stable dans le temps et résilient aux infections ([Relman DA. 2015](#)). Importance d'une bonne diversité microbienne et d'une modulation immunitaire, assurée notamment par les bactéries G+ et anaérobies.
 - La composition du microbiome respiratoire varie selon la localisation dans l'arbre respiratoire, avec des « niches » anatomiques ([de Steenhuijsen Pitors WA. 2015](#); [Man WH. 2017](#); [Boutin S 2017](#)). La colonisation se fait depuis la partie supérieure de l'appareil respiratoire (naso/oropharynx) vers les zones plus profondes. Ainsi, les différences anatomiques entre enfants et adultes se traduisent notamment par une typologie différente des bactéries qui contaminent l'appareil respiratoire.

- **Le microbiome dans la mucoviscidose**

- Par rapport à des patients atteints d'autres pathologies respiratoires (Boutin S 2015): flore moins abondante, moins diversifiée et présence en plus forte quantité, de certains pathogènes (e.g. *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*)
- Impact des infections pulmonaires récurrentes sur sa composition, notamment en cas de chronicisation de l'infection et sur l'évolution de la diversité: elle diminue avec l'augmentation de l'âge et du nombre d'exacerbations (Zemanick ET. 2017)
- Avant 2 ans, les patients ne présentent pas dans leur microbiome, l'expression des taxons spécifiques de la mucoviscidose, mais au-delà de 2 ans, modification substantielle de la composition du microbiote: importance d'une prise en charge précoce pour limiter cette modification (Zemanick ET. 2017)
- Etude prospective sur la maturation du microbiome respiratoire chez l'enfant, depuis la naissance et influence de différents paramètres (mode de naissance, alimentation, antibiothérapie,...). Les premiers résultats suggèrent un lien entre la survenue d'infections respiratoires fréquentes au cours des premiers mois/ans de vie et l'évolution défavorable de la composition du microbiome respiratoire et donc son importance dans le développement des réponses immunitaires aux infections respiratoires, qui sont altérées chez les patients atteints de mucoviscidose. Cette étude montre aussi l'impact négatif des antibiothérapies récurrentes sur l'évolution du microbiome (Bosch AATM 2017)

- Etude similaire chez des enfants, suivis à partir du diagnostic (Prevaes SM. 2016). Là aussi, les résultats montrent l'impact de la mucoviscidose sur la composition de la flore respiratoire, qui diffère rapidement de celle des enfants non mucoviscidose. L'utilisation d'antibiotiques a également une influence négative en augmentant la présence de certaines bactéries G-, au détriment de la flore commensale (Prevaes SM. 2016). Un suivi de la cohorte est prévu jusqu'à 5 ans, avec des résultats en 2019
- La dernière partie de la présentation a porté sur le lien entre flore respiratoire et flore digestive (cf. « The lung/gut axis - longitudinal microbiome »). Comme dans le cas de la flore respiratoire, plusieurs études ont montré l'importance du microbiome digestif dans la mise en œuvre d'une réponse immunitaire adaptée et donc l'effet néfaste des antibiotiques sur sa composition (Bogaert D. 2018)

Références

- Cole PJ. **Inflammation: a two-edged sword – the model of bronchiectasis.** Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6–15
- Laukens D. et al. **Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design.** FEMS Microbiol Rev. 2016 Jan;40(1):117-32
- Relman DA. et al. **The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine.** JAMA. 2015 Sep 15;314(11):1127-8
- de Steenhuijsen Piters WA. et al. **The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease.** Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015 Aug 19;370(1675)
- Man WH. et al. **The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health.** Nat Rev Microbiol. 2017 May;15(5):259-70
- Boutin S. et al. **Comparison of microbiomes from different niches of upper and lower airways in children and adolescents with cystic fibrosis.** PloS one. 2015;10(1):e0116029
- Boutin S. et al. **Comparison of Oropharyngeal Microbiota from Children with Asthma and Cystic Fibrosis.** Mediators Inflamm. 2017. Epub 2017 Dec 27.
- Boutin S. et al. **Chronic but not intermittent infection with *Pseudomonas aeruginosa* is associated with global changes of the lung microbiome in cystic fibrosis.** Eur Respir J. 2017 Oct 5;50(4)
- Boutin S. et al. **Acquisition and adaptation of the airway microbiota in the early life of cystic fibrosis patients.** Mol Cell Pediatr. 2017 Dec;4(1):1
- Zemanick ET. et al. **Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis.** Eur Respir J. 2017 Nov 16;50(5)
- Bosch AATM et al. **Maturation of the Infant Respiratory Microbiota, Environmental Drivers, and Health Consequences. A Prospective Cohort Study.** Am J Respir Crit Care Med. 2017 Dec 15;196(12):1582-90.
- Prevaes SM. et al. **Development of the Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis.** Am J Respir Crit Care Med. 2016 Mar 1;193(5):504-15
- Bogaert D. et al. **Antibiotic treatment and stewardship in the era of microbiota-oriented diagnostics.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 May;37(5):795-8

Microbiome directed antibiotic treatment of pulmonary exacerbations - result of an international randomised controlled trial . CFMATTERS

- **Objectif:** présentation des premiers résultats de l'étude internationale *Cystic Fibrosis Microbiome-determined Antimicrobial Therapy Trial in Exacerbation: Results Stratified* (CFMATTERS):
- **Contexte:**
 - Sur la base des nouvelles connaissances de l'importance du rôle joué par les microbiomes respiratoires et digestifs, principe d'utiliser l'analyse génétique du microbiome pour adapter le traitement antibiotique
 - Etude randomisée, contrôlée, comparant un traitement antibiotique ciblant le microbiome des patients atteints de mucoviscidose vs. une antibiothérapie standard, pour la prise en charge des exacerbations respiratoires

- Présentation du groupe d'investigateurs:
 - 9 centres aux Etats-Unis et en Europe. 223 patients inclus
 - Site internet professionnels/patients (<https://www.cfmatters.eu/>)
 - Financement européen
- Design:
 - Critères d'inclusion (>16 ans, Pseudomonas +, FEV1>25) et d'exclusion (cf. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526004>)
 - Patients criblés dans les centres investigateurs et inclus au moment de l'exacerbation respiratoire suivante
 - Un bras contrôle: antibiothérapie standard « empirique » (14j Tobramycine+Ceftazidime ou Aztréonam si allergie)

- Un bras interventionnel:
 - analyse du microbiome dès le début de l'exacerbation et sur la base de sa composition (prise en compte des 4 taxons dominants), proposition d'ajout d'un 3^{ème} antibiotique spécifique
 - Recommandation acceptée ou non par le clinicien qui suit le patient
- Critères d'évaluation (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526004>):
 - Primaire: évolution FEV1 pré et post-exacerbation
 - Secondaires: délai survenue 2^{ème} exacerbation; évolution des symptômes à J7; évolution qualité de vie à J28 et M3; nombre de cures antibiotiques IV (de l'inclusion à la fin de l'étude); évolution FEV1 (de l'inclusion à la fin de l'étude); nombre total d'exacerbations sur la durée de l'étude
 - Taux d'acceptation des recommandations par les cliniciens
- Etude du microbiome des patients inclus, de l'impact de l'antibiothérapie sur sa composition, son évolution,...

- **Résultats préliminaires** (étude clôturée le 25/05/2018):
 - **Critères principal** : pas de différences significatives entre les groupes
 - Pas d'intérêt à ajouter un 3^{ème} antibiotique spécifique
- **Mais....**
 - L'antibiothérapie « empirique » est *a priori* efficace sur les exacerbations (pertinence des recommandations actuelles)
 - Les cliniciens ont accepté très majoritairement les propositions faites dans le groupe interventionnel
 - Evolution des connaissances du microbiome des patients atteints de mucoviscidose
 - Intérêt des patients/professionnels mesuré sur la base du taux de fréquentation du site internet
 - Perspectives CFMATTERS 2?

The lung/gut axis - longitudinal microbiome

- **Contexte:** étude menée dans le cadre de CFMATTERS, pour étudier la population microbienne respiratoire et digestive des patients atteints de mucoviscidose
- **Matériels/méthode**
 - Analyse du microbiome des patients inclus dans l'étude, comparaison composition avant/après exacerbation
 - Comparaison composition/évolution groupe contrôle vs. Intervention
 - Séquençage gène 16S et oprL (Pseudomonas)

- Principaux résultats:
 - Confirmation de la prédominance *Pseudomonas* et *Streptocoques*
 - Pendant le traitement de l'exacerbation, diminution *Pseudomonas* et augmentation *Streptocoques*, puis retour à l'état basal
 - Le traitement antibiotique augmente transitoirement la diversité et l'abondance microbienne
 - Etude microbiome digestif (prélèvements fécaux): composition plus stable sur la durée que le microbiome respiratoire

Immune response in a mouse model of chronic infection

- **Objectifs:** étude la réponse immunitaire dans un modèle murin d'infection chronique (réponse lymphocytaire/neutrophiles)
- **Contexte:**
 - étude menée en lien avec CFMATTERS
 - Les follicules lymphoïdes (*inducible bronchus associated lymphoid tissue*), FL sont absents des voies aériennes normales, mais ont été décrits dans celles des patients atteints de BPCO, de fibrose pulmonaire ou d'hypertension pulmonaire, où ils pourraient contribuer à l'immunité adaptative ([Brusselle GG. 2009](#))

- FL retrouvés dans la mucoviscidose et la bronchiectasis ([Frija-Masson J. 2017](#))
- Caractéristique de ces FL:
 - Lymphocytes T, B, cellules dendritiques, lymphocytes B proliférant
 - Structures tertiaires, complexes
 - Implication de cytokines et d'interleukines exprimées dans l'épithélium respiratoire, dans la néogenèse des FL (CXCL12, 13; IL-17)

- **Matériels/méthode:**

- Modèle murin (C57/B16) d'infection chronique induite par instillation intratrachéale de billes d'agarose +/- *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* adsorbées dessus (Frija-Masson J. 2017)
- Selon la charge bactérienne inhalée, infection aigue mortelle ou installation d'une infection chronique
- Si infection chronique, suivi de la néogenèse des LF sur 14j

- **Résultats:**

- Après infection bactérienne, réaction inflammatoire au niveau de l'épithélium respiratoire
- Suivi de l'expression des interleukines et cytokines:
 - Production CXCL12; 13; IL17 dès J1
 - Recrutement lymphocytes B et T qui participent à la formation des LF

- Rôle des LF dans la mucoviscidose: plusieurs hypothèses ?
 - Augmentation de la production d'IgA dans les LF (modèle murin+*Pseudomonas*). Rôle?
 - Rôle des LF dans la réponse immunitaire contre *Pseudomonas*? ([Ladjemi MZ. 2018; in press](#))
- Cas clinique de 2 patients atteints de mucoviscidose traités par anti-CD20 Rituximab (administration pré-transplantation): pas de modification de la structure des LF (étude tissus pulmonaires). [Regard L. 2018](#)

- Etude de l'effet de la déplétion des souris en lymphocytes B et/ou T sur l'évolution des LF (à J14):
 - Quelle que soit la nature de la déplétion, elle induit un changement de la structure et de la composition des LF
 - Cependant, ces évolutions des LF n'ont pas d'impact sur la survie des souris ou la charge bactérienne mesurée à J14
- En conclusion, le rôle des LF dans la mucoviscidose reste non clairement élucidé:
 - Est-ce que les LF sont une conséquence de l'infection?
 - Est-ce que les LF contribuent à l'atteinte du tissu épithéliale respiratoire au travers de mécanismes auto-immuns ?

Références

- Brusselle GG. et al. **Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful?** Eur Respir J. 2009 Jul;34(1):219-30
- Frija-Masson J. et al. **Bacteria-driven peribronchial lymphoid neogenesis in bronchiectasis and cystic fibrosis.** Eur Respir J. 2017 Apr 26;49(4)
- Martin C. et al. **Pseudomonas aeruginosa induces vascular endothelial growth factor synthesis in airway epithelium in vitro and in vivo.** Eur Respir J. 2011 Oct;38(4):939-46
- Gohy ST. et al. **Lung lymphoid neogenesis in cystic fibrosis: a model of adaptive responses to bacteria?** Eur Respir J. 2017 Apr 26;49(4)
- Regard L. et al. **Peribronchial tertiary lymphoid structures persist after rituximab therapy in patients with cystic fibrosis.** J Clin Pathol. 2018 Apr 27
- Ladjemi MZ. et al. In press

Vivre avec l'incertitude

Cas particulier de la mucoviscidose

Conférence du congrès ECFS de Belgrade, 2018

Résumé par Rosa Coucke

Une incertitude pour les familles...

- La première conversation :
- difficile mais explique état clinique de l'enfant
- -> On sait ce qui ne va pas.
- Supprime une incertitude par le diagnostic, MAIS
- En apporte une nouvelle : que va vivre mon enfant ?

...une autre pour l'équipe médicale

- L'évolution clinique dépend de 4 paramètres :
- Les mutations
- Les gènes modificateurs : ENAC, MBL... -> des frères/soeurs (même mutations) peuvent avoir des tableaux cliniques différents !
- L'environnement : colonisation précoce par pseudomonas, accès à des CRCM, co-morbidités
- Le temps : les évolutions de la maladie avec l'âge (l'enfance ne représente que 23% de la vie avec la mucoviscidose !)

Le dépistage à la naissance

- Élimine l'incertitude car le diagnostic est posé.
 - Mais cette « certitude » n'est pas forcément bien accueillie ;
 - Parfois le bébé a l'air en bonne santé
- > Colère, incompréhension

Les CFSPID

= Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis

- 1 mutation mucoviscidose + 1 autre atypique mais récurrente chez les CFSPID
- Londres : cliniques spécialisées en diagnostics difficiles : de plus en plus d'adultes...
- Patients qui ont des symptômes similaires à la mucoviscidose = « diagnostic tardif »
- Ou sur des nouveaux nés

Les CF-RD

= Cystic Fibrosis Related Diseases

- Regroupent les maladies apparentées à la mucoviscidose
 - Symptômes similaires mais pas de mutations de CFTR ou mutations atypiques -> « pas assez pour engendrer une mucoviscidose mais assez pour entraîner des symptômes »
- > Incertitude sur ce qu'est le patient... pour lui et pour l'équipe médicale...

De CF-RD à CFSPID

- Un nouveau challenge : ne pas uniquement décrire le passé des CF-RD, mais aussi le futur des CFSPID !

Comment gérer l'incertitude ?

- Être rassurant pour les familles
- Répondre aux questions des familles autant que possible
- Ne pas affirmer ce qui n'est pas certain
- Accompagner les familles dans l'incertitude

« Le début de la connaissance, c'est la découverte de quelque chose qu'on ne comprend pas »

Frank Herbert